

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Behördeneigentum

Int. Cl.:

C 07 c, 61/28

A 61 k 00

Deutsche Kl.:

12 o, 25

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 051 012

Aktenzeichen: P 20 51 012.7

Anmeldetag: 17. Oktober 1970

Offenlegungstag: 20. April 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Neue Cyclodecapentaenverbindungen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Syntex Corp., Panama

Vertreter gem. § 16 PatG:

Schalk, W., Dr.; Wirth, P., Dipl.-Ing.;  
Dannenberg, G. E. M., Dipl.-Ing.; Schmied-Kowarzik, V., Dr.;  
Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.; Patentanwälte, 6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt: Fried, John Hans, Dr., Palo Alto, Calif. (V. St. A.)

DT 2051012

PATENTANWÄLTE

2051012

DR. W. SCHALK · DIPL.-ING. P. WIRTH · DIPL.-ING. G. DANNENBERG

DR. V. SCHMIED-KOWARZIK · DR. P. WEINHOLD · DR. D. GÜDEL

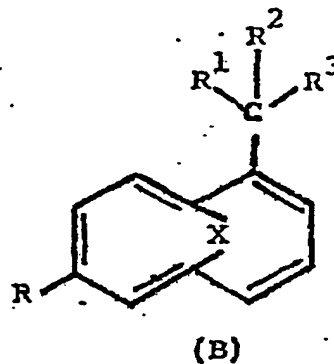
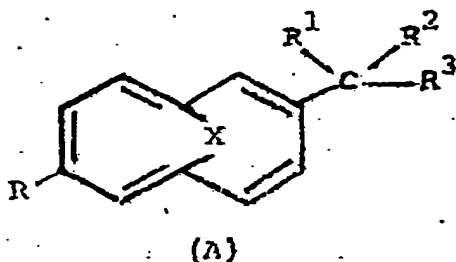
6 FRANKFURT AM MAIN  
GR. EICHENHEIMER STRASSE 39

SK/SK  
PA-458

Syntex Corporation  
Apartado Postal 7386  
Panama / Panama

Neue Cyclodecapentaenverbindungen

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Cyclodecapentaenverbindungen der folgenden Formeln A und B:



in welcher

R für Wasserstoff, niedrig Alkyl, eine niedrige monocyclische Alkylgruppe, niedrig Alkoxy oder eine niedrige carboxylische Acyloxygruppe steht;

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder niedrig Alkyl bedeutet;

209817/1619

$R^2$  Wasserstoff, niedrig Alkyl, zusammen mit  $R^1$  Methyl/oder zusammen mit  $R^1$  und dem Kohlenstoffatom, an das  $R^1$  und  $R^2$  gebunden sind, eine niedrige monocyclische Alkylgruppe bedeutet;

$R^3$  für  $-CHO$ ,  $-CH_2-R^4$ ,  $-COOH^5$ ,  $-CON(R^6)_n$  oder  $-CONH^5$  steht, wobei  $R^4$  Hydroxy oder die hydrolysierbaren Ester oder Äther desselben bedeutet,  $R^5$  für Wasserstoff, niedrig Alkyl oder ein Alkalimetall steht und  $R^6$  jeweils Wasserstoff oder niedrig Alkyl bedeutet; und

X Methylen, Dichlormethylen oder Difluormethylen bedeutet.

Die hier verwendete Bezeichnung "niedrig Alkyl" bezieht sich auf eine gerade oder verzweigt-kettige gesättigte acyclische aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen; beispielsweise seien dafür

Reste aufgeführt, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl und die verschiedenen Isomeren derselben. "Niedrige monocyclische Alkylgruppen"

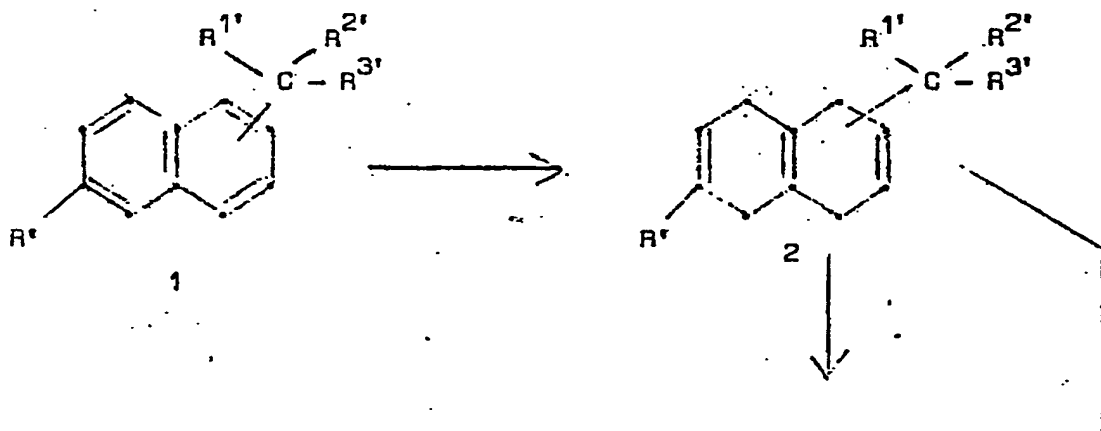
enthalten 3-6 Kohlenstoffatome, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Bezeichnung "niedrig Alkoxy" bezieht sich auf die

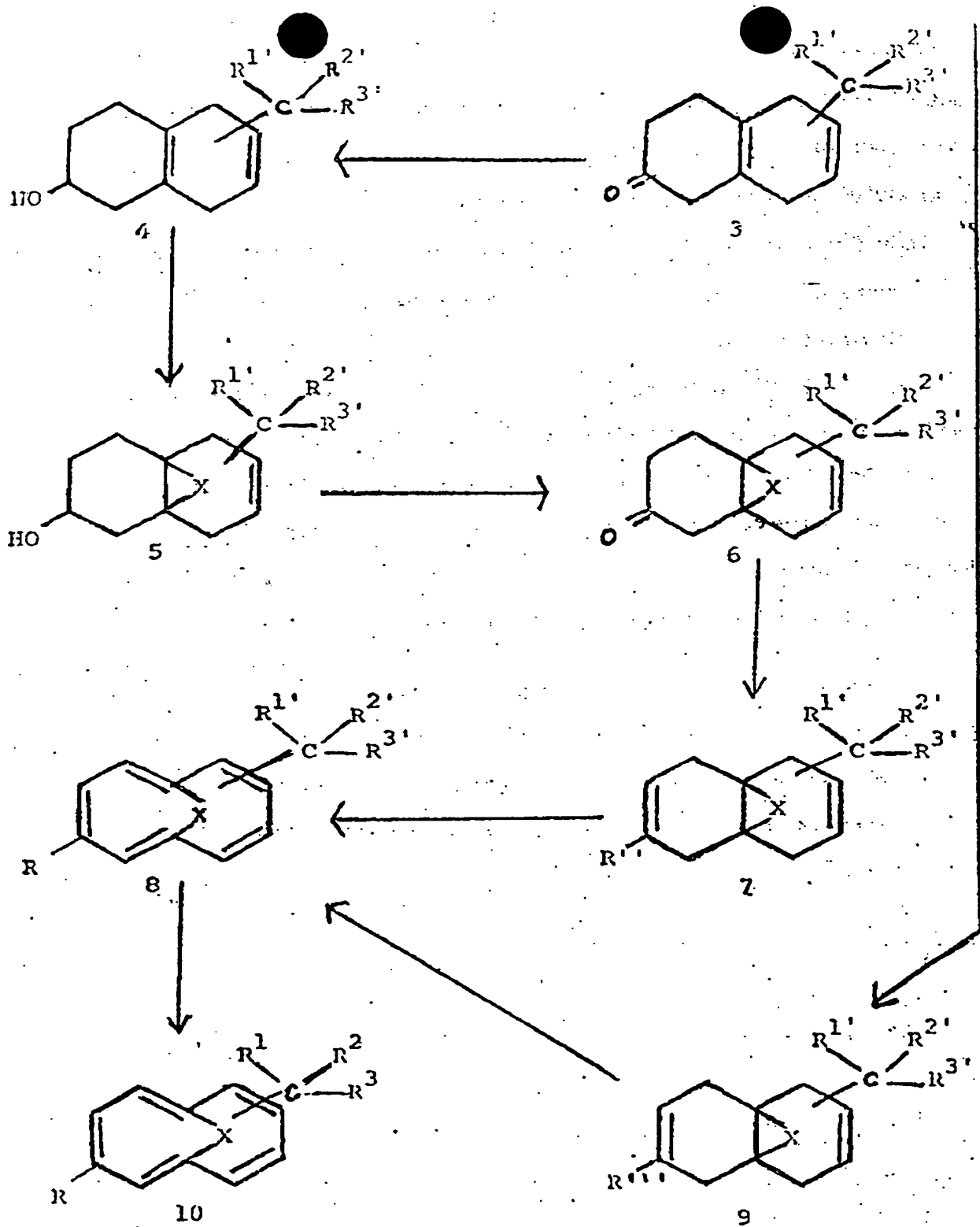
Gruppe "niedrig Alkyl O", wobei "niedrig Alkyl" der obigen Definition entspricht. Die Bezeichnung "niedrige carboxylische Acyloxygruppe" bezieht sich auf eine carboxylische Acyloxygruppe mit bis zu 8/Kohlenstoffatomen

von gerader, verzweigter oder cyclischer Kettenstruktur, die von carboxylischen Anhydriden, wie Essigsäureanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, n-Caprinsäureanhydrid, Benzoesäureanhydrid, Heptansäureanhydrid, Essigsäurepropionsäureanhydrid, Maleinsäureanhydrid, Phenyl-essigsäureanhydrid, p-Methoxybenzoesäureanhydrid, Trimethylessigsäureanhydrid, Buttersäureanhydrid usw., vorzugsweise von niedrigen Alkansäureanhydriden mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, hergestellt ist. Die hier ver-

wendete Bezeichnung "hydrolysierbare Ester und Äther" sieht sich auf solche physiologisch annehmbaren hydrolysierbaren Estergruppen und labilen Äthergruppen, die in der pharmazeutischen Technik üblicherweise verwendet werden, wie Acetat, Propionat, Butyrat, Trimethylacetat, Valerat, Methyläthylacetat, Caproat, tert.-Butylacetat, 3-Methylpentanoat, Önanthrat, Caprylat, Triäthylacetat, Perlargonat, Decanoat, Undecanoat, Benzooat, Phenylacetat, Diphenylacetat, Cyclopentylpropionat, Methoxyacetat, Aminoacetat, Diäthylaminoacetat, Trichloracetat, B-Chlorpropionat, Bicyclo-[2.2.2]-octan-1'-carboxylat, Adamantoat, Dihydrogenphosphat, Dibenzylphosphat, Natriumäthylphosphat, Natriumsulfat, Sulfat, Tetrahydropyran-2'-yläther, Tetrahydrofuran-2'-yläther, 4'-Methoxytetrahydropyran-4'yläther usw.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach dem im folgenden dargestellten Verfahren hergestellt werden:





In den obigen Formeln:

steht  $R'$  für Wasserstoff, niedrig Alkyl, eine niedrige monocyclische Alkylgruppe oder niedrig Alkoxy;

$R^{1'}$  bedeutet Wasserstoff oder niedrig Alkyl;

$R^{2'}$  steht für Wasserstoff, niedrig Alkyl oder, zusammen mit  $R^{1'}$  und dem Kohlenstoffatom, an das  $R^{1'}$  und  $R^{2'}$  gebunden sind, für eine niedrige monocyclische Alkylgruppe;

$R^{3'}$  bedeutet  $-CH_2R^{4'}$  oder  $-COOR^{5'}$ , wobei  $R^{4'}$  für Hydroxy oder einen üblichen hydrolysierbaren Äther desselben und  $R^{5'}$  für Wasserstoff stehen;

$R''$  steht für niedrig Alkoxy oder eine niedrige carboxylische Acyloxygruppe;

$R'''$  bedeutet Wasserstoff, niedrig Alkyl oder eine niedrige monocyclische Alkylgruppe; und

$R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $X$  haben die bereits angegebene Bedeutung.

In einer Ausführungsform des oben dargestellten Verfahren wird eine 6-niedrige Alkoxy-naphthalinverbindung (1;  $R' =$  niedrig Alkoxy) mit einem Alkalimetall und einem Alkohol in einem niedrigen Alkylamin oder -diamin oder in flüssigem Ammoniak zur Bildung des entsprechenden 6-niedrig-Alkoxy-1,4,5,8-tetrahydro-naphthalins (2;  $R' =$  niedrig Alkoxy) umgesetzt.

Die in dieser Reaktion geeigneten und bevorzugten Alkalimetalle sind Natrium, Kalium und Lithium. Diese Reaktion erfolgt gewöhnlich in Anwesenheit eines einwertigen niedrigen Alkanols mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie Methanol, Äthanol, *n*-Propanol, Isopropanol, *n*-Butanol, Isobutanol, sek.-Butanol, tert.-Butanol, *n*-Amylalkohol usw., allein oder in Mischung mit anderen organischen flüssigen Reaktionsmedien, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Glym, Dimethylsulfoxyd, *n*-Hexan usw. Außerdem erfolgt die Reaktion

bei Temperaturen zwischen etwa  $-80^{\circ}\text{C}$ . bis  $100^{\circ}\text{C}$ . für die zur Bildung des Produktes ausreichende Dauer, die gewöhnlich zwischen etwa 5 Minuten bis etwa 2 Wochen liegt.

Dann wird die Verbindung (2) zur Bildung des entsprechenden 6-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydronaphthalins (3) mit einer Säure, wie Oxalsäure, Essigsäure usw., behandelt. Die Verbindung (3) wird dann z.B. mit Natriumborhydrid zur Bildung der entsprechenden 6-Hydroxyverbindung (4) reduziert. An das 6-Hydroxy-1,4,5,6,7,8-hexahydronaphthalin (3) wird die Gruppe



addiert, in welcher X für Wasserstoff, Chlor oder Fluor steht, und zwar über die C-9,10 Doppelbindung, wodurch man das entsprechende 6-Hydroxy-9,10-Überbrückte-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydronaphthalin (5) erhält. Die erhaltene Verbindung (5) wird z.B. mit Chromsäure in Pyridin zur 6-Oxoverbindung (6) oxydiert. Das 9,10-Überbrückte 6-Oxo-1,4,5,7,8,9,10-heptahydronaphthalin (6) wird nach üblichen bekannten Verfahren in das entsprechenden Enoläther und Enolacetate (7) umgewandelt. Bei diesem Verfahren kann irgendeines oder beide der 9,10-Überbrückten 4,4,5,8,9,10-hexahydro-6-enol- und 9,10-Überbrückten-1,4,7,8,9,10-hecahydro-6 enolprodukte gebildet werden, was von den angewendeten Bedingungen abhängt. Sie sind nach üblichen Verfahren trennbar, und zur Herstellung der Verbindung (8) ist jedes Material oder eine Mischung derselben geeignet. Dann werden die erhaltenen Verbindungen (7) mit einem Benzochinon zur Bildung der entsprechenden 6-niedrig-Alkoxy- und -niedrig-carboxylischen-Acyloxy-1,6-Überbrückten-[10]-annulene (8; R = niedrig Alkoxy oder niedriges carboxylisches Acyloxy) behandelt.

Bei der Addition einer  $>CX_2$  Gruppe wird diese gewöhnlich in situ und in Anwesenheit eines inerten, flüssigen organischen Reaktionsmediums gebildet. Geeignete Medien umfassen die im folgenden für das Benzochinonreagenz genannten sowie die chlorierten Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie Methylenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.

Das Halogencarbenreagenz wird aus einem Halogenoform und Alkalimetall-tert.-alkoxyd oder aus einem Alkali- oder Erdalkalimetallsalz einer Trihalogenessigsäure, wie Natriumtrichloracetat, oder aus einem Phenyltrihalogenmethylquecksilber, wie Phenyltrifluormethylquecksilber und Phenyltrichlormethylquecksilber, gebildet.

Das Halogencarbenreagenz wird hergestellt, indem man ein Halogenoform, wobei das Halogen /wie oben definiert ist, mit einem Alkalialkoxyd, vorzugsweise einem Alkalimetall-tert.-alkoxyd, umsetzt. Bei einem Verfahren wird die das Halogenoform und das Alkalimetall-tert.-alkoxyd enthaltende Reaktionsmischung zum Siedepunkt erhitzt und für eine zur Bildung des Halogencarbenreagenz ausreichende Dauer, die zwischen etwa 30 Minuten bis etwa 5 Stunden liegt, unter Rückfluß gehalten. Geeignete, im obigen Verfahren verwendbare Halogenoforme umfassen Chloroform, Bromdichlormethan und Chlordifluormethan. Die im obigen Verfahren verwendbaren Alkalimetall-tert.-alkoxyde umfassen Kalium-tert.-butoxy und Natrium-tert.-amylat.

Die Reaktion kann auch erfolgen, indem man die Ausgangsverbindung und ein Phenyltrihalogenmethylquecksilber, wie Phenyltrifluormethylquecksilber und Phenyltrichlormethylquecksilber, zusammen umsetzt. Diese Reaktion erfolgt zweckmäßig in einem flüssigen organischen Reaktionsmedium, wie es oben genannt wird.



und bei Temperaturen von etwa 25°C. bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung.

In einem anderen Verfahren wird die Ausgangsverbindung mit einem Alkali- oder Erdalkalimetallsalz einer Trihalogenessigsäure in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Diglym oder Triglym, bei einer Temperatur oberhalb der Zersetzungstemperatur des Salzes umgesetzt. (Bezüglich Einzelheiten vgl. die US-Patentschrift 3 338 928, die hiermit in die vorliegende Anmeldung aufgenommen wird.)

In den Fällen, wo X für Wasserstoff steht, wird die Methylengruppe aus dem Zink/Kupfer-Paar und Methylenjodidreagenz gebildet. Das Reagenz aus dem Zink/Kupfer-Paar und Methylenjodid wird aus Zinkstaub, einem Kupfersalz, wie Cuprochlorid, und Methylenjodid hergestellt. Üblicherweise wird das Reagenz hergestellt, indem man eine Mischung aus dem Kupfersalz, Zinkstaub und einem organischen Lösungsmittel, wie Diäthyläther, mit Methylenjodid, gewöhnlich bei der Rückflußtemperatur der Mischung, in Berührung bringt. (Vgl. die US-Patentschrift 3 408 372, die hiermit in die vorliegende Anmeldung aufgenommen wird.)

Die letzte Stufe (7 → 8) erfolgt unter Reaktion mit einem Benzochinon. Diese Reaktion erfolgt zweckmäßig in Anwesenheit eines inerten, flüssigen organischen Reaktionsmediums. Geeignete Medien umfassen die normalerweise verwendeten organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, n-Hexan, Toluol, Benzol, Mesitylen, Diäthyläther, die Mono- oder Di-niedrig-alkyläther von Diäthylenglykol oder Triäthylenglykol, wie Diglym und Triglym, usw. Außerdem erfolgt diese Reaktion bei Temperaturen zwischen

etwa 0°C. bis zum Siedepunkt der Reaktionsmischung unter Rückfluß für die zur Beendigung der Reaktion ausreichende Dauer, die zwischen einigen Minuten bis zu etwa 48 Stunden beträgt.

Die Reaktion kann in Anwesenheit einer wasserfreien Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Perchlorsäure und Schwefelsäure durchgeführt werden; die Verwendung dieser Säuren ist jedoch in den erfindungsgemäßen bevorzugten Ausführungsformen nicht notwendig.

Geeignete Benzochinone für diese Reaktion umfassen die o- und p-Benzochinone, die unsubstituiert oder mit einer oder mehreren Gruppen, wie Acyl-, Cyan- und Halogengruppen (wobei letztere Brom, Chlor und Fluor umfassen), substituiert sein können, Typische Benzochinone umfassen 1,2-Benzochinon, 1,4-Benzochinon, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, Tetrachlor-1,2-benzochinon, 2,3-Difluor-1,4-benzochinon, 2,3-Dibenzoyl-1,4-benzochinon, 2,3-Dicyan-1,4-benzochinon, Tetrachlor-1,4-benzochinon, 2,3-Difluor-1,2-benzochinon, 2,3-Dicyan-1,2-benzochinon usw. Bevorzugt wird 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ).

Bei der Durchführung dieser Reaktion werden die Ausgangsverbindung (7) und das Benzochinon gemischt und in jeder beliebigen Reihenfolge oder Weise in Berührung gehalten. Dann wird die Reaktionsmischung für die zur Beendigung der Reaktion ausreichende Zeit im angegebenen Temperaturbereich gehalten. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung in üblicher Weise zur Gewinnung und Isolierung des gewünschten Produktes behandelt, wie z.B. durch Verdünnung, Chromatographie, Dekantieren, Filtrieren, Destillieren, Verdampfen usw.

Die angegebene Reaktion verbraucht die Reaktionsteilnehmer in einem Verhältnis von 1 Mol Ausgangsverbindung (7) pro 2 Mol Benzochinonreagenz. Obgleich daher die Verwendung chemisch äquivalenter Mengen der Reaktionsteilnehmer bevorzugt wird, ist dies keine Notwendigkeit; eine gewisse Menge des gewünschten Produktes wird bei Verwendung irgendwelcher Verhältnisse hergestellt. In der Praxis werden Benzochinonmengen von etwa 2-50 Mol, vorzugsweise etwa 2-5 Mol, pro Mol Ausgangsverbindung verwendet.

Jedes  $W_o/X$  im Ausgangsmaterial für Chlor steht, wird als Zwischenprodukt das 1,6-Dichlormethano-2,5-dihydro- $[10]$ -annulen gebildet. Dieses wird leicht in das 1,6-Dichlormethan- $[10]$ -annulen-produkt umgewandelt, indem man es zuerst in die entsprechende 3,4-Dibromverbindung umsetzt und dann dehydrobromiert.

Wo jedes X im Ausgangsmaterial (7) für Fluor steht, ergibt die Verwendung von etwa 1 Mol Benzochinon vorherrschend das 1,6-Difluormethano-2,5-dihydro- $[10]$ -annulen. Werden Benzochinonmengen über etwa 2 Mol pro Mol Ausgangsmaterial (7) verwendet, so erhält man das 1,6-Difluormethano- $[10]$ -annulen.

In der obigen Reaktionsfolge (1 bis 10) wird das 6-unsubstituierte (R = Wasserstoff) oder 6-substituierte (R = niedrig Alkyl oder niedriges monocyclisches Alkyl) Naphthalin (1) wie oben angegeben in die entsprechenden 1,4,5,8-Tetrahydronaphthylverbindungen (2) umgewandelt. An diese Verbindung wird dann die Gruppe  $>CX_2$  in oben beschriebener Weise addiert, wodurch man das 6-unsubstituierte, 6-niedrig-Alkyl- oder 6-niedrig-monocyclisches-Alkyl-9,10-überbrückte-1,4,5,8,9,10-hexahydronaphthalin (9) erhält, das mit Benzochinon in beschriebener Weise zu den entsprechenden 6-unsubstituierten, 6-niedrig-Alkyl- oder 6-niedrig-monocyclisches-Alkyl-1,6-überbrückten- $[10]$ -annulenen (8) umgewandelt wird.

209817/1619

Dann werden die Verbindungen (8) nach Verfahren, die in beliebiger Reihenfolge und bis zum notwendigen oder gewünschten Maß durchgeführt werden, in der im folgenden beschriebenen Weise in die Verbindungen der Formel (10) umgewandelt. Die Formel (10) steht für die erfindungsgemäßen 2- und 3-substituierten Verbindungen der obigen Formeln (A) und (B). Der Substituent R in den Formeln (8) und (10) variiert entsprechend dem Herstellungsverfahren aus den Verbindungen der Formeln (7) und (9). Die  $\lambda$ -Kohlenstoffatomalkylgruppen ( $R^1$ ,  $R^2$  = Alkyl) und die  $\lambda$ -Kohlenstoffatomspirogruppen ( $R^1$  und  $R^2$  mit dem gebundenen Kohlenstoffatom = monocyclisches Alkyl) können in der Ausgangsverbindung (1) ( $R^{1'}$  und  $R^{2'}$  Definitionen) anwesend sein oder in die Verbindungen (8) eingeführt werden. In jedem Fall können die Alkylgruppen durch Alkylierung eines niedrigen Alkylesters einer Säure der Formeln (1) oder (8) und anschließende Hydrolyse des Esters zur freien Säure eingeführt werden. Bei der Bildung der Monoalkylverbindungen, d.h. einer der Substituenten  $R^{1'}$  ( $R^1$ ) und  $R^{2'}$  ( $R^2$ ) ist Wasserstoff, verwendet man eine äquivalente Menge eines Alkylierungsmittels. Dialkylverbindungen werden mit mindestens 2 Äquivalenten Alkylierungsmittel hergestellt, wo die Alkylgruppen gleich sind, oder nacheinander mit jeweils einem Äquivalent, wo die Alkylgruppen verschieden sind. Die Alkylierung kann durch Behandlung eines Alkylesters der Säure mit einem Alkylierungsmittel aus einem Alkalimetallhydrid, wie Natriumhydrid, und einem niedrigen Alkyljodid in einem organischen Lösungsmittel, die Äther, z.B. 1,2-Dimethoxyäthan, und anschließende Entfernung der Estersgruppe durch Behandlung mit einer Base, z.B. einem Alkalimetallhydroxyd oder -carbonat, in einem niedrigen Alkohol, wie Methanol zur Bildung der entsprechenden freien Säure erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer niedrigen monocyclischen Spiroalkylgruppe in Kombination mit dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom werden hergestellt, indem man einen niedrigen Alkylester einer Säure der Formel (8) oder (1) ( $R^1 + R^2 = \text{Wasserstoff}$ ) mit einem  $\alpha, \omega$ -Dibromalkan, wie 1,3-Dibrompropan, 1,4-Dibrombutan oder 1,5-Dibrompentan, und Natriumhydrid in einem organischen Lösungsmittel, wie Glym, umsetzt. Die  $\alpha$ -Spiroecyclopropylgruppe wird eingeführt durch Behandlung des  $\alpha$ -Exomethylens mit Methylenjodid und einem Zink/Kupfer-Paar entsprechend den bekannten Simmons-Smith-Bedingungen.

Die erfindungsgemäßen Verfahren mit einer  $\alpha$ -Kohlenstoffexomethylengruppe ( $R^1$  und  $R^2$  zusammen bedeuten Methylen) werden hergestellt durch Behandlung eines niedrigen Alkylesters einer Säure der Formel (8) mit Formaldehyd oder Paraformaldehyd und einem Alkalimetallalkoxyd in Dimethylsulfoxyd. Dann kann der  $\alpha$ -Methylenester zur entsprechenden Säure hydrolysiert werden.

Die durch  $R^3$  in Formel (10) dargestellten, auszuarbeitenden Gruppen werden unter Verwendung der Verbindungen (8) eingeführt. Alkalimetallsalze der Säuren (8) können hergestellt werden durch Behandlung mit einem molaren Äquivalent eines Alkalimetallbicarbonates, wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat, oder durch Titrieren einer Lösung der Säure (8) mit einer Alkohollösung des entsprechenden Alkalimetallalkoxyds, wie Natriummethoxyd, Kaliummethoxyd usw.

Die niedrigen Alkylester der Säuren (8) können unmittelbar durch Behandlung der Säure mit ätherischem Diazoalkan, wie Diazomethan oder Diazoäthan, oder durch Behandlung der Alkalimetallsalze der Säuren (8) mit einem niedrigen Alkyljodid oder -bromid, wie Methyljodid, Äthyljodid usw., in einem

organischen Lösungsmittel, wie Dimethylacetamid oder Dimethylformamid, erhalten werden.

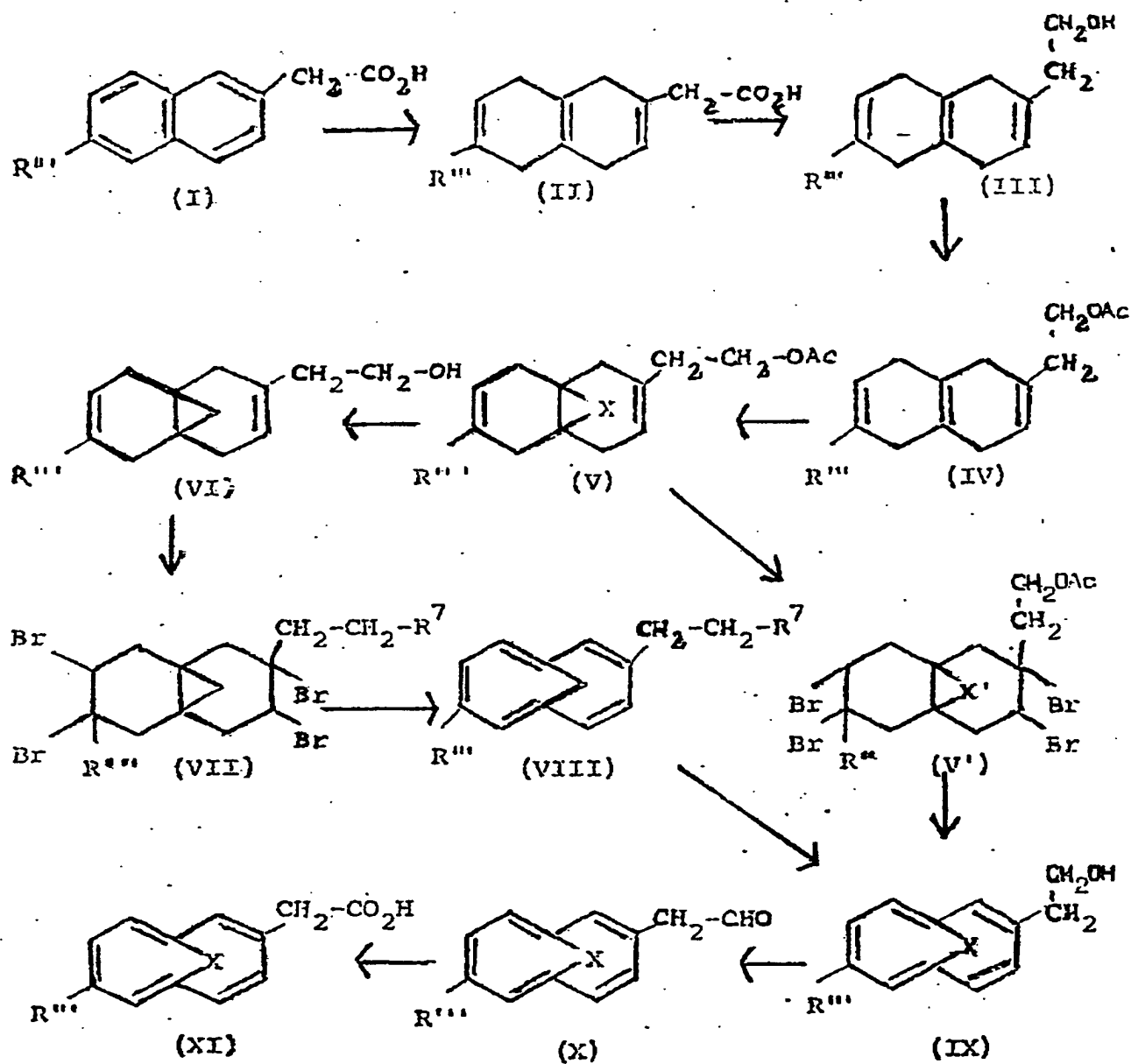
Die Säuren oder Ester können z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran zur Bildung des entsprechenden Alkohols ( $10; R^3 = CH_2OH$ ) reduziert werden; letzterer kann dann z.B. mit Chromsäure in Pyridin, durch Moffatt-Bedingungen oder mit Silberoxyd zum Aldehyd ( $10; R^3 = CHO$ ) oxydiert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (10) in welchen  $R^3$  für  $-CH_2-R^4$  steht (wobei  $R^4$  Hydroxy bedeutet) können zur Erzielung der entsprechenden hydrolysierbaren Ester und Äther verestert und veräthert werden. Die Veresterung erfolgt z.B. durch Behandlung der freien Hydroxyverbindung mit einem Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurehalogenid in Pyridin usw. zur Erzielung der Ester organischer Säuren. Ester anorganischer Säuren, z.B. die Sulfate, werden hergestellt durch Behandlung der freien Hydroxyverbindung mit einem Schwefeltrioxyd/Trimethylamin-Komplex in Pyridin oder nach Verfahren, wie sie z.B. von Kornel et al in Steroids 4, (1964), Kirdani, Steroids 6 (1965) und Bernstein, Steroids 2, 577 (1966) beschrieben sind. Phosphatester können aus den freien Hydroxyverbindungen z.B. durch Behandlung mit 8-Cyanäthylphosphat in Anwesenheit von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in Pyridin oder nach dem Verfahren von Wendler, Chem.&Ind. 1174 (1967) oder den US-Patentschriften 2 936 313, 3 248 408 oder 3 254 100 hergestellt werden. Die Alkalimetallsalze der Ester können durch Behandlung mit einer Base, wie Natriumäthylat, Natrium- oder Kaliumbicarbonat usw., erhalten werden. Durch Regulierung der Basermenge können die Mono- und Disalze hergestellt werden.

Durch Behandlung eines freien Alkohols der Formel (10) mit Dihydropyran oder Dihydrofuran in Anwesenheit eines Säurekatalysators können die Tetrahydropyranyl- und Tetrahydrofuran-yläther hergestellt werden. Tetrahydropyranyl- und Tetrahydrofuran-yläther erhält man auch durch Umsetzung des freien Alkohols mit etwa einem molaren Äquivalent 2-Benzoyloxytetrahydropyran bzw. 2-Benzoyloxytetrahydrofuran in einem inerten organischen Lösungsmittel unter praktisch neutralen Bedingungen. Die 4-Methoxytetrahydropyran-4'-yläther werden hergestellt durch Umsetzung des freien Alkohols mit einem Überschuß an 4-Methoxy-5,6-dihydro-2H-pyran in Anwesenheit einer geringen Menge eines sauren Katalysators, wie p-Toluolsulfonsäure, etwa bei Zimmertemperatur.

Säureamide der Formel (10) ( $R^3 = -CON(R^6)_n$ ) werden z.B. hergestellt durch Behandlung einer Säure der Formeln (A) und (B) mit Thionylchlorid und anschließende Behandlung mit wasserfreiem Ammoniak oder niedrigem Alkyl- oder niedrigem Dialkylamin. Durch Behandlung einer Säure der Formeln (A) und (B) mit Hydroxylaminhydrochlorid in Anwesenheit von Natriummethoxyd erhält man die neuen Hydroxamsäuren der Formel (10) ( $R^3 = -CONHOH$ ).

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der obigen Formel (A) (in welchen  $R = R''$  ist) können auch nach dem im folgenden dargestellten Verfahren hergestellt werden, in dem Ac für eine Acylgruppe, z.B. eine niedrige carboxylische Acylgruppe, wie Acetyl, steht,  $R^7$  eine säurelabile schützende Gruppe bedeutet, wie Tetrahydropyran-2-yloxy, Tetrahydrofuran-2-yloxy, tert.-Butyloxy usw.,  $X'$  Dichlormethylen oder Difluormethylen bedeutet und X die oben angegebene Bedeutung hat.





Bei der Durchführung des obigen Verfahrens wird 2-Naphthylessigsäure (I) durch Behandlung mit einem Alkalimetall, wie Natrium, Kalium oder Lithium, in flüssigem Ammoniak in Anwesenheit eines niedrigen Alkohols, wie Äthanol, zu 1,4,5,8-Tetrahydro-2-naphthylessigsäure (II) tert.-Butanol usw.,/reduziert. Die Säure (II) wird mit einem Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid, zur Bildung des 2-(1',4',5',8'-Tetrahydro-2'-naphthyl)-äthanol (III) behandelt. Die Umwandlung von (II) in (III) kann auch erfolgen, indem man zuerst den entsprechenden Alkylester von (II), z.B. durch Behandlung von (II) mit Diazomethan in Äther zur Bildung des Methylester von (II), herstellt und den Alkylester von (II) dann mit Lithiumaluminiumhydrid zur Bildung des Alkohols (III) umsetzt. Anschließend wird der Alkohol (III) in üblicher Weise, z.B. durch Behandlung mit einem Carbonsäureanhydrid, wie Essigsäureanhydrid, in Pyridin verestert; der erhaltene carbox-ylische Ester (IV) wird mit einem aus Natriumtrichloracetat bzw. Natriumchlordifluoracetat gebildeten Dichlorcarben oder Difluorcarben umgesetzt, wodurch man das Acetat von 2-(9',10'-Dichlormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol (V;  $X' = \text{CCl}_2$ ; Ac = Acetyl) und das Acetat von 2-(9',10'-Difluormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol (V;  $X' = \text{CF}_2$ ; Ac = Acetyl) erhält. Diese Reaktion erfolgt in einem organischen Lösungsmittel, wie Diglym oder Monoglym, bei erhöhter Temperatur, z.B. bei Rückfluß.

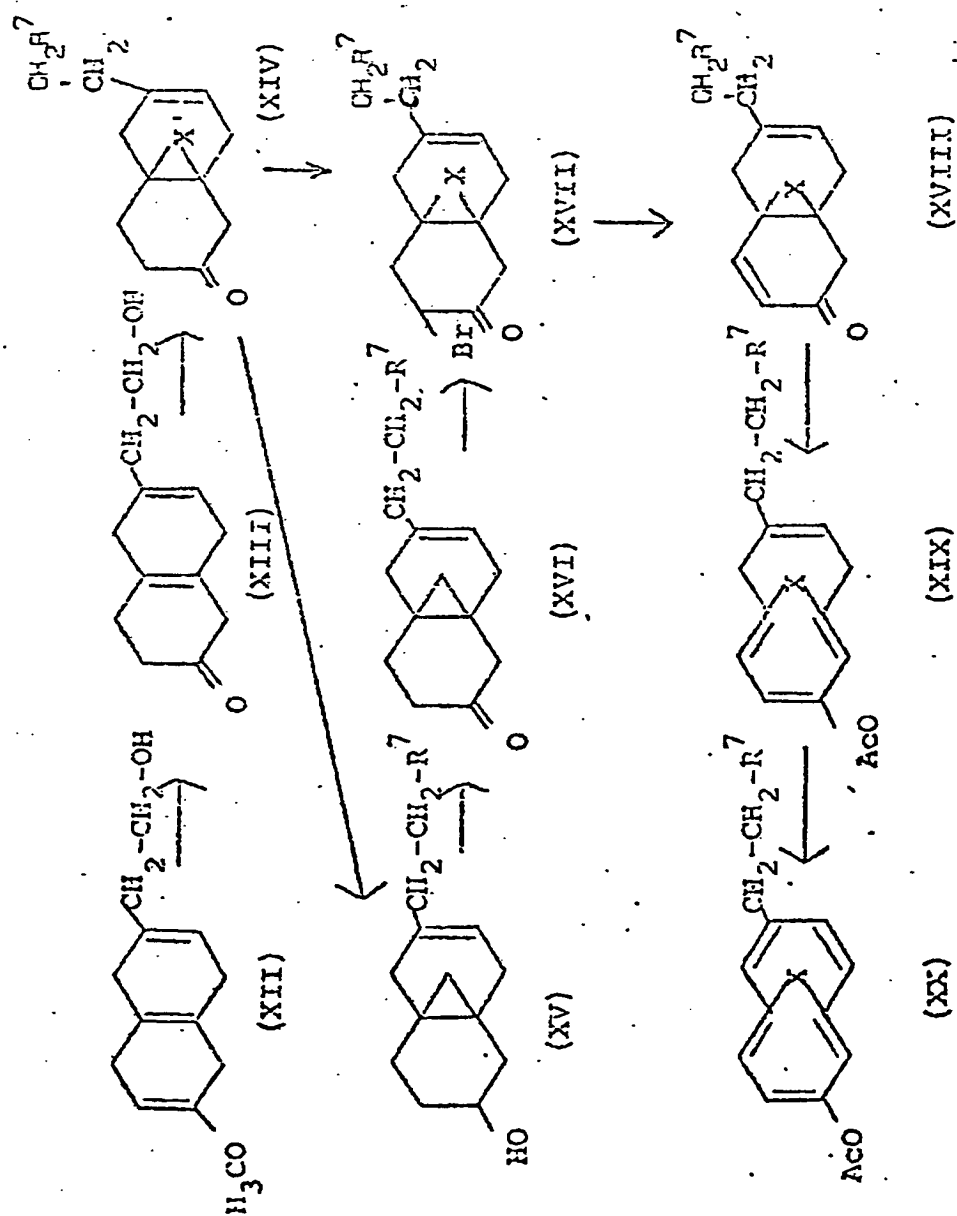
Eine Verbindung der Formel (V), in welcher  $X'$  für Dichlormethylen steht, wird mit einem Alkalimetall in flüssigem Ammoniak zur Bildung von 2-(9',10'-Methylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol (VI) behandelt, das z.B. mit Dihydropyran oder Dihydrofuran in einem Kohlenwasserstoff-lösungsmittel in Anwesenheit eines Säurekatalysators, wie p-Toluolsulfonsäure, verüthert und dann mit Brom in einem inerten organischen Lösungsmittel,

wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff usw., zur Bildung des Tetrahydropyran-2-yläther oder Tetrahydrofuran-2-yläthers von 2-(2',3',6',7'-Tetrabrom-9',10'-methylen-decahydro-2'-naphthyl)-äthanol (VII) bromiert wird. Die Tetrabromverbindung (VII) wird nach Behandlung mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxyd oder -alkoxyd, z.B. Natriumhydroxyd, Natriummethoxyd, Kalium-tert.-butoxyd oder Natrium-tert.-butoxyd, in einem organischen Lösungsmittel, wie Äther, Äthanol, Diglym, Dioxan, Hexamethylphosphoramid, Dimethylsulfoxyd, Tetrahydrofuran usw., in den entsprechenden Tetrahydropyran-2-yläther oder Tetrahydrofuran-2-yläther von 2'-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'yl)-äthanol (VIII) umgewandelt, der durch Behandlung mit Säure in den entsprechenden freien Alkohol (IX;  $X = CH_2$ ) hydrolysiert wird. Der Alkohol (IX) wird mit Chromtrioxyd in Pyridin, Jones' Reagenz oder nach dem Verfahren der US-Patentschrift 3 248 380 zum entsprechenden Aldehyd (X) oxydiert, der nach weiterer Oxydation in die Säure (XI) umgewandelt wird.

Eine Tetrabromverbindung der Formel (V') erhält man durch Behandlung einer Verbindung von Formel (V) mit Brom in einem der oben beschriebenen inerten organischen Lösungsmittel. Die 9'10'-Dichlormethylen-2',3',6',7'-tetrabrom- oder 9'10'-Difluormethylen-2',3',6',7'-tetrabromverbindung (V') wird dann wie oben beschrieben mit einer Base zum Alkohol (IX) umgesetzt, in welchem X für Dichlormethan oder Difluormethan steht. Die entsprechenden Aldehyde und Säuren der Formeln (X) und (XI) erhält man durch Oxydation des Alkohols (IX) in oben beschriebener Weise.

Die Alkalimetallsalze und niedrigen Alkylester der Säuren (XI) werden in obiger Weise hergestellt. In der beschriebenen Weise werden auch die  $\alpha$ -Kohlenstoffalkyl-, Spiroalkyl- und Exomethylengruppen in die Säuren (XI) eingeführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der obigen Formel (A), in welchen R für niedrig Alkoxy oder eine niedrige carboxylische Acyloxygruppe steht, können auch nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden:



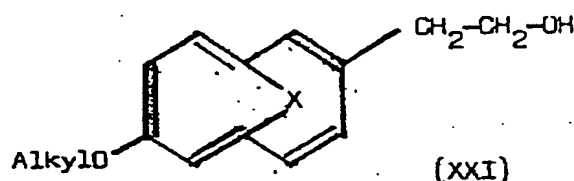
In den obigen Formeln  $\bullet$  Ac, R<sup>7</sup>, X' und X die bereits  $\bullet$  gegebene Bedeutung. Bei der Durchführung des obigen Verfahrens wird 2-(6'-Methoxy-1',4',5',8'-tetrahydro-2'-naphthyl)-äthanol (XII) (hergestellt durch die oben beschriebene Reduktion von 6-Methoxy-2-naphthylelessigsäure oder 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-äthanol) mit einer Säure, wie Oxalsäure, Essigsäure usw., zur Bildung von 2-(6'-Oxo-1',4',5',7',8'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol (XIII) behandelt, das nach oben beschriebener Reduktion der 6-Oxo- in die 6-Hydroxyverbindung mit Natriumtrichloracetat oder Natriumchlordifluoracetat behandelt und dann oxydiert wird; so erhält man 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol und 2-(6'-Oxo-9',10'-difluormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol. Dann wird mit Dihydropyran oder Dihydrofuran zum entsprechenden Tetrahydropyran-2"-yläther bzw. Tetrahydrofuran-2"-yläther der Formel (XIV) veräthert. Ein 9',10'-Dichlormethylen der Formel (XIV) wird dann unter Verwendung eines Alkalimetalles in flüssigem Ammoniak in das 6'-Hydroxy-9',10'-methylen-derivat (XV) umgewandelt, das nach Oxydation z.B. mit Chromtrioxyd in Pyridin der Äther von 2'-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol (XVI) liefert. Die Verbindungen der Formeln (XVI) oder (XIV) werden kann in die entsprechenden 7,8-Dehydroverbindungen (XVIII) umgewandelt. Diese Umwandlung kann unmittelbar mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochiron in Dioxan unter Rückfluß, Selendioxyd usw. erfolgen, oder man kann zuerst das 7'-Bromzwischenprodukt (XVII) durch Behandlung mit Cupribromid in einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, bilden und dann durch Behandlung mit einem Alkalihalogenid und einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat oder Erdalkalimetallsalz, wie Lithiumbromid und Natriumbicarbonat, Lithiumchlorid und Natriumcarbonat, Lithiumbromid und Calciumcarbonat usw. dehydrobromieren. Der Tetrahydropyran-2"-yläther oder Tetrahydrofuran-2"-yl- oder -tert.-butyläther eines 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-,

209817/1619

S 1 8 1 7 1 6 1 9

-dichlormethylen- oder -difluormethylen-1',4',5',6',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol (XVIII) wird mit einem Carbonsäureanhydrid, wie Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, Buttersäureanhydrid usw., und einem Alkalimetallacetat, wie Natriumacetat zur Erzielung des Äthers von 2'-(8'-Acyloxy-1',6'-methano-, -dichlormethano- oder -difluormethanocyclodecatetraen-3'-yl)-äthanol (XIX), z.B. der Tetrahydropyran-2"-yl- oder tert.-Butyläther von 2-(8'-Acetoxy-1',6'-methanocyclodecatetraen-3'-yl)-äthanol (XIX; Ac ist Acetyl, X steht für  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^7$  bedeutet Tetrahydropyran-2"-yloxy oder tert.-Butoxy) behandelt. Verbindung (XVIII) wird hergestellt aus dem Tetrahydropyran-2"-yl- oder tert.-Butyläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylene-1',4',5',6',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol (XVII; X steht für  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^7$  bedeutet Tetrahydropyran-2"-yloxy oder tert.-Butyloxy). Ein Cyclodecatetraen der Formel (XIX) wurde unter Verwendung von N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff, eines Palladium-Katalysators, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4,-benzochinon usw., in das entsprechende Cyclodecapentaen (XX) umgewandelt. Ein Äther der Formel (XX), z.B. der Tetrahydropyran-2"-yl- oder tert.-Butyläther von 2-(8'-Acetoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol (XX; Ac steht für Acetyl, X bedeutet  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^7$  ist Tetrahydropyran-2"-yloxy oder tert.-Butyloxy) wird dann durch Behandlung mit einer Säure hydrolysiert und liefert den entsprechenden freien Alkohol, der nach einem der obigen Verfahren zum Aldehyd und der Säure oxydiert werden kann.

Die Verbindungen der Formel (A), in welchen R für niedrigalkoxy steht, werden aus den Verbindungen der Formel (XX) durch Behandlung mit einer Base, z.B. ein Alkalimetallbicarbonat, wie Kaliumbicarbonat, in wässrigem Methanol und anschließende Behandlung mit einem niedrigen Alkylorthoester, wie z.B. niedrig-Alkylorthoformiat, z.B. Methylorthoformiat, Äthylorthoformiat, n-Propylorthoformiat usw., in Anwesenheit eines Säurekatalysators, wie p-Toluolsulfonsäure, erhalten. Durch dieses Verfahren können die Verbindungen der Formel (XX) in die Verbindungen der Formel (XXI) umgesetzt werden, und letztere kann man nach den obigen Verfahren zu den entsprechenden Aldehyden und Säuren oxydieren. In der folgenden Formel hat X die angegebene Bedeutung und Alkyl ist niedrig Alkyl.



Die obigen Verbindungen (XXI) können auch nach den oben beschriebenen Alkylierungsverfahren in die entsprechenden mono- oder dialkylsubstituierten Derivate umgewandelt werden.

Die unmittelbar vorher als Alternative beschriebenen Behandlungsverfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (A) gelten auch für die Herstellung der Verbindungen der Formel (B), wobei als Ausgangsmaterial (I) und (XII) die entsprechenden C-1 substituierten Naphthalinverbindungen, z.B. 1-Naphthylelessigsäure und 6-Methoxy-1-naphthylelessigsäure anstelle der 2-Naphthylelessigsäure bzw. 6-Methoxy-2-naphthylelessigsäure, verwendet werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln (1) und (I) können aus 2-Tetralon durch Behandlung desselben mit einem Äquivalent eines Alkyl- oder Cycloalkylmagnesiumbromids in einem Äther zur Bildung des entsprechenden 2-Alkyl- und 2-Cycloalkyl-3,4-dihydronaphthalins hergestellt werden, wobei letzteres durch Erhitzen mit Palladium-auf-Tierkohle als Katalysator unter Bildung des entsprechenden 2-Alkyl- oder 2-Cycloalkylnaphthalins dehydriert wird. Die erhaltenen 2-substituierten Naphthaline (einschließlich der 2-niedrig-Alkoxy-naphthaline) werden dann mit Acetylchlorid in Nitrobenzol in Anwesenheit von mindestens 3 molaren Äquivalenten Aluminiumchlorid zum entsprechenden 6-substituierten 2-Acetylnaphthalin umgesetzt. Die erhaltene Verbindung wird mit Morpholin in Anwesenheit von Schwefel auf etwa 150°C. erhitzt und die erhaltene Verbindung mit konz. Salzsäure zum Rückfluß erhitzt; so erhält man die entsprechende 2-(6'-substituierte-2'-Naphthyl)-essigsäureverbindung.

Die Addition eines Alkylsubstituenten in der C- $\alpha$  Stellung erfolgt durch Veresterung des 2-(6'-substituierten-2'-Naphthyl)-essigsäurederivates in üblicher Weise, z.B. durch Behandlung mit einem Diazoalken, wie Diazomethan, in Äther unter Bildung des entsprechenden Alkylesters. Dann wird das Esterprodukt mit Natriumhydrid in einem Ätherlösungsmittel, wie 1,2-Dimethoxyäthan, und dann mit einem Alkylhalogenid, wie Methyljodid, zum entsprechenden 2-(6'-substituierten-2'-Naphthyl)-propionsäurealkylester behandelt.

In ähnlicher Weise werden die Verbindungen mit einer  $\text{R}'$ -Kohlenstoffoxomethylengruppe oder einer niedrigen monocyclischen Alkylgruppe in Kombination mit dem  $\text{R}'$ -Kohlenstoffatom ( $\text{R}$  = niedrig Alkoxy oder eine niedrige carboxylische Acyloxygruppe) nach Verfahren hergestellt, die oben für Verbindungen beschrieben wurden, in denen  $\text{R}$  = Wasserstoff ist.



Die Ausgangsverbindungen der Formeln (1) und (I) in der C-Reihe werden gebildet, indem man zuerst die 2-substituierten Naphthaline in oben beschriebener Weise herstellt. Letzere werden mit 2 molaren Äquivalenten Wasserstoff in Anwesenheit eines Platin-, Palladium- oder Nickelkatalysators usw. zum entsprechend substituierten Tetralin reduziert (Hydrierung des unsubstituierten Rings wird bevorzugt; wenn beide Ringe substituiert sind, erhält man zwei Produkte mit unterschiedlicher Ringsättigung). Dann wird das substituierte Tetralin z.B. mit Chromtrioxyd in Eisessig oder 8N-Schwefelsäure zum 6-substituierten 1-Tetralon oxydiert.

Die Umsetzung der 1-Tetralone mit einem oder mehreren Äquivalenten eines 1-Carboalkoxyalkylidentriphenylphosphorans, wie 1-Carboethoxyäthylidentriphenylphosphoran, liefert die entsprechenden 1-Carboalkoxyalkylidentetraline. Diese ergeben nach Erhitzen mit Palladium-auf-Tierkohle als Katalysator die entsprechenden 1-Naphthylessigsäureesterderivate.

Für diesen Zweck bildet man zweckmäßig das 1-Carboalkoxyalkylidentriphenylphosphoranreagenz durch Umsetzung von Triphenylphosphin mit einem 2-Halogen-carbonsäureester in einem organischen Reaktionsmedium, worauf mit einer Base umgesetzt wird.

So erhält man z.B. durch Umsetzung von 6-Methoxy-1-tetralon mit einem von Äthyl-2-halogenpropionat hergeleiteten Triphenylphosphoran das 1,1-(1-Carboäthoxyäth-1',1'-yliden)-6-methoxytetralin. Die Dehydrierung desselben liefert Äthyl-6-methoxy-1-naphthyl-2-methylacetat, das nach Hydrolyse die 6-Methoxy-1-naphthyl-2-methylessigsäure ergibt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen aufgrund der Chiralität des Brückenkopfes im Annulenringsystem einen geometrischen Isomerismus. Weiterhin sind die Verbindungen mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom, d.h. diejenigen, in welchen  $R^1$  und  $R^2$  <sup>sind</sup> verschieden/und nicht beide für Wasserstoff stehen, optisch aktiv. Von der vorliegenden Erfindung wird jedes der aus asymmetrischen Kohlenstoffatomen und/oder eine Chiralität erhaltenen Isomeren sowie Mischungen derselben umfaßt. Diese Isomeren können in üblicher Weise, z.B. durch Bildung von Salzen der Säuren mit aktiven Aminen, wie Brucin, Cinchon, Methylamin, Morphin, Chinidin, Chinin, Strychnin usw., und anschließende Trennung der Diastereoisomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation und Regeneration der freien Säure getrennt werden.

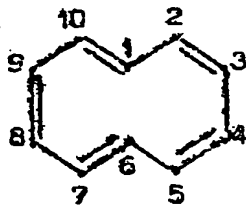
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (A) und (B), in welchen ein  $R^1$  für Wasserstoff und das andere für eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, und solche, in welchen  $R^1$  und  $R^2$  zusammen Methylen bedeuten, sind therapeutisch wirksame, entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Mittel. So eignen sie sich zur Behandlung von Entzündungen der Haut, Knochen und Muskeln und von damit verbundenen Schmerzen, wie Kontaktdermatitis, Bursitis, Arthritis, Pruritis usw. Sie können in derselben Weise wie Phenylbutazon verabreicht und verwendet werden. So können sie z.B. zur Behandlung schmerzhafter Arthritis und von Störungen des skelettalen bei Menschen und Muskelsystems/Tieren, wie Katzen, Hunden, Pferden usw., oral verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formeln (A) und (B), in welchen einer der Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  für Wasserstoff und der andere für eine Alkylgruppe mit 4-6 Kohlenstoffatomen steht, und diejenigen, in welchen  $R^1$  und  $R^2$  jeweils Alkyl bedeuten sowie solche, in welchen  $R^1$  und  $R^2$  und das Kohlenstoffatom, an das  $R^1$  und  $R^2$  gebunden sind, für eine niedrige monocyclische Alkylgruppe stehen, sind 1) hypcholesterisierende Mittel und 2) fibrinolytische Mittel. Sie eignen sich daher 1) zur Verminderung der Serumcholesterinwerte und 2) zur Behandlung (Auflösung) von thromboembolischen Symptomen durch Lysierung von vorgebildetem Fibrin. Sie können in derselben Weise wie Mittel mit ähnlicher Wirksamkeit verwendet und verabreicht werden, wie z.B. 1) verschiedene Sterole und 2) Actase oder Thrombolysin.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, ohne sie zu beschränken. In der vorliegenden Anmeldung bezieht sich die Bezeichnung "überbrückt" auf eine Methano- oder Dihaloggenmethanogruppe der Formel



in welcher jedes X die angegebene Bedeutung hat. In der vorliegenden Anmeldung können die Stammbezeichnungen "[10]-Annulen" und "Cyclodecapentaen" auswechselbar verwendet werden und beziehen sich auf den folgenden Grundkern:



Beispiel 1

Zu einer Mischung aus 1,6 g  $\beta$ -Methoxynaphthalin, 1,6 g Acetylchlorid und 20 ccm Nitrobenzol wurden langsam 4,0 g Aluminiumchlorid zugeführt. Die erhaltene Mischung wurde 48 Stunden bei 25°C. gerührt, dann mit Wasser chloridfrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das verbleibende 2-Acetyl-6-methoxynaphthalin wurde in 2 ccm Morpholin, die 0,5 g Schwefel enthielten, 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann filtriert und eingedampft. Das erhaltene Thioamidderivat wurde mit Diäthyläther extrahiert, die Extrakte vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ccm konz. Salzsäure 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt, auf 25°C. abgekühlt und mit wässrigem Natriumhydroxyd alkalisch gemacht. Dann wurde die Mischung mit Äther extrahiert und die Extrakte verworfen. Die wässrige Schicht wurde angesäuert und die ausgefallene 6-Methoxy-2-naphthylessigsäure abfiltriert.

In ähnlicher Weise wurde aus den entsprechenden Naphthalinausgangsmaterialien 6-Methyl-2-naphthylessigsäure, 6-Äthyl-2-naphthylessigsäure, 6-Äthoxy-2-naphthylessigsäure, 6-Cyclopropyl-2-naphthylessigsäure, 6-Propyl-2-naphthylessigsäure, 6-n-Butyl-2-naphthylessigsäure, 6-Cyclopentyl-2-naphthylessigsäure, 6-Isopropyl-2-naphthylessigsäure, 6-Cyclobutyl-2-naphthylessigsäure, 6-Cyclohexyl-2-naphthylessigsäure, 6-Propyloxy-2-naphthylessigsäure, 6-Hexyl-2-naphthylessigsäure, 6-Pentyl-2-naphthylessigsäure, 6-Isopropyloxy-2-naphthylessigsäure und 2-Naphthylessigsäure hergestellt.

209817/1619

RAD-ORIGINAL

Beispiel

Zu einer Mischung aus 22 g Methyl-2-(6-methoxy-2'-naphthyl)-acetat (hergestellt durch Behandlung von 20,5 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-essigsäure mit 4,5 g Diazomethan in Äther) und 2,5 g Natriumhydrid in 150 cm 1,2-Dimethoxyäthan wurden 25 g Methyljodid zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde einige Stunden stehen gelassen, dann mit Äthanol und mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert sowie eingedampft; so erhält man Methyl-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-propionat.

Diese Verbindung wurde mit einer Base zur entsprechenden Säure hydrolysiert. In ähnlicher Weise wurden die anderen 6-substituierten Produkte von Beispiel 1 in die entsprechende Propionsäure und Ester umgewandelt.

Beispiel 3

Zu einer Lösung aus 1 chemischen Äquivalent Triphenylphosphin in 30 cm Benzol wurde 1 chemisches Äquivalent Äthyl-2-brom-n-propionat zugefügt und die Mischung 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde sie filtriert und das unlösliche Material gewonnen und zu 50 cm Tetrahydrofuran zugegeben. Es wurde 1 Äquivalent Natriummethoxyd zugefügt und die Mischung bis zur Bildung einer Lösung gerührt.

Zum so hergestellten Wittig-Reagenz wurde 1 chemisches Äquivalent 6-Methoxy-1-tetralon zugegeben und die erhaltene Mischung auf Temperaturen zwischen 150-200°C. erhitzt, bis die Reaktion beendet war, was mittels einer Chromatoplate angezeigt wurde. Die kühle Reaktionsmischung wurde mit Hexan verrieben und das kristalline Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Das Filtrat, das 6-Methoxy-1,1-(1'-carbäthoxyäth-1',1'-yliden)-tetralon enthielt, wurde

unter Vakuum konzentriert und der Rückstand mit 5 % Pladium-auf-Tierkohle als Katalysator (100 mg pro g Ester) bei 180°C. 5 Stunden erhitzt; so erhielt man Äthyl-6-methoxy-1-naphthyl- $\alpha$ -methylacetat.

Eine Suspension aus 1 g Äthyl-6-methoxy-1-naphthyl- $\alpha$ -methylacetat in 60 ccm Methanol wurde mit einer Lösung aus 1 g Kaliumcarbonat in 6 ccm Wasser behandelt. Die Mischung wurde 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt, in Eis abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet; so erhielt man die 6-Methoxy-1-naphthyl- $\alpha$ -methylelessigsäure, die aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde.

In ähnlicher Weise wurden Beispiel 1 entsprechende 6-substituierte 1-Naphthyl- $\alpha$ -methylelessigsäureverbindungen hergestellt.

#### Beispiel 4

Flüssiger Ammoniak, der über metallischem Natrium getrocknet und destilliert worden war (600 ccm), 300 ccm trockenes Tetrahydrofuran und 150 ccm trockenes Methanol wurden unter Rühren gemischt. Nach dem Mischen wurden unter ständigem Rühren 10 g 2-Naphthylelessigsäure zugefügt. Zur erhaltenen Mischung wurden 5 g Lithiumdraht in 0,5 g Anteilen innerhalb von 2 Stunden zugefügt, wobei die Reaktionsmischung auf Rückflußtemperatur gehalten wurde. Nach der Reaktionszeit wurde der Ammoniak abdampfen gelassen, und es wurden 100 ccm Wasser und dann 200 ccm 10-%ige Salzsäure zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äthylacetat extrahiert und die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand nach dem Eindampfen wurde aus Methanol umkristallisiert und ergab (1',4',5',8'-Tetrahydronaphth-2'-yl)-essigsäure.

Nach dem obigen Verfahren wurden aus den Ausgangsverbindungen von Beispiel 1, 2 und 3 die entsprechenden (1',4',5',8'-Tetrahydronaphth-1'-yl)-essigsäuren sowie die entsprechenden 6-substituierten Derivate derselben hergestellt.

#### Beispiel 5

Eine Lösung aus 10 g 6-Methoxynaphth-2-ylessigsäure in 500-ccm Methanol wurde mit 10 ccm Methanol, das mit gasförmiger Salzsäure gesättigt war, behandelt. Nach Aufrechterhaltung dieser Behandlung für 6 Stunden bei 20°C. wurde die Lösung eingedampft und ergab Methyl-6-methoxynaphth-2-ylacetat.

Eine Lösung aus 1 g Methyl-6-methoxynaphth-2-ylacetat in 50 ccm Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 Minuten unter Rühren zu einer Suspension aus 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran zugefügt. Die Mischung wurde 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann wurden vorsichtig 5 ccm Äthylacetat und 2 ccm Wasser zugegeben. Anschließend wurde Natriumsulfat zugefügt, die Mischung wurde filtriert und der so erhaltene Feststoff mit heißem Äthylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden eingedampft und ergaben 2-(6'-Methoxynaphth-2'-yl)-äthanol, das durch Umkristallisation aus Aceton/Hexan weiter gereinigt werden kann.

Die so hergestellte Verbindung wurde gemäß Beispiel 4 behandelt und ergab 2-(6'-Methoxy-1',4',5',8'-tetrahydro-2'-yl)-äthanol.

#### Beispiel 6

Zu einer Mischung aus 2 g 2-(6'-Methoxy-1',4',5',8'-tetrahydronaphth-2'-yl)-äthanol und 35 ccm Methanol wurde eine Lösung aus 0,1 g Oxalsäure in 5 ccm Wasser zugefügt. Die Mischung wurde etwa 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte wurden vereinigt, gewaschen, getrocknet

und eingedampft und ergaben 2-(6'-Oxo-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-äthanol.

#### Beispiel 7

Eine Lösung aus 1 g 2-(6'-Oxo-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-äthanol in 50 ccm Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 Minuten unter Rühren zu einer Suspension aus 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran zugefügt und diese Mischung 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Zur Mischung wurden vorsichtig 5 ccm Äthylacetat und 2 ccm Wasser zugefügt. Dann wurde Natriumsulfat zugegeben, die Mischung wurde filtriert und der so erhaltene Feststoff mit heißem Äthylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden eingedampft und ergaben 2-(6'-Hydroxy-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-äthanol, das durch Umkristallisation aus Aceton/Hexan weiter gereinigt werden kann.

#### Beispiel 8

2,65 g Zinkstaub und 0,75 g Cuprochlorid wurden in 12,5 ccm Diäthyläther dispergiert und die erhaltene Lösung zum Sieden erhitzt und 30 Minuten unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rückflußbedingungen gehalten. Danach wurde die Mischung auf 0°C. abgekühlt, und es wurden 1,5 ccm (5 g) Methylenjodid zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Mischung vorsichtig zum Siedepunkt erhitzt und 30 Minuten unter Rückfluß gehalten. Danach wurde 1 g 2-(6'-Hydroxy-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-äthanol, in 2 ccm Diäthyläther dispergiert, zur Mischung zugefügt, die in Eiswasser gekühlt wurde. Die erhaltene Mischung wurde 135 Minuten auf 0°C. gehalten, dann auf Zimmertemperatur erwärmt, 1 Stunde auf dieser Temperatur gehalten und dann zum Rückfluß erhitzt. Nach 90 Minuten unter Rückfluß wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, und es wurden 5 ccm einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung zugefügt. Die Ätherlösung wurde mit gesättigtem wässrigem Natrium-



sulfit und dann mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft und das Rohprodukt auf 10 g Kieselsäuregel chromatographiert, wobei mit einer 1:1-Mischung aus Äther und Hexan eluiert wurde; so erhielt man 2-(6'-Hydroxy-9',10'-methano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-äthanol als Produkt.

### Beispiel 9

#### Teil A

40 g 2-(6'-Hydroxy-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester (hergestellt gemäß Beispiel 5-7) und 42,5 g Kaliumtert.-butoxyd wurden unter Rühren zu 2 l Äther bei -55°C. zugefügt. Zur erhaltenen Mischung wurden 36 g Chloroform in 200 cm Äther zugegeben, die erhaltene Reaktionsmischung wurde auf Zimmertemperatur kommen gelassen und dann filtriert und eingedampft; der Rückstand wurde aus Äther/Hexan umkristallisiert und ergab 2-(6'-Hydroxy-9',10'-dichlormethano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester als Produkt.

#### Teil B

Zu einer zum Rückfluß erhitzten Lösung aus 1 g 2-(6'-Hydroxy-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester in 10 cm Dimethyltriäthylenglykoläther wurde unter Rühren und unter einer Stickstoffdecke 10 cm einer 50 % Gew./Vol.-Lösung aus Natriumtrichloracetat zugefügt. Die Lösung wurde abgekühlt und filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde auf Tonerde chromatographiert, wobei mit Hexan/Methylenchlorid eluiert wurde; so erhielt man den 2-(6'-Hydroxy-9',10'-dichlormethano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester als Produkt.

Teil C

1 g 2-(6'-Hydroxy-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester und 2,7 g Phenyltrichlormethylquecksilber wurden in 50 ccm trockenem Benzol gelöst und die erhaltene Mischung 3 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde 1 weiteres g des Quecksilberreagenz zugefügt, und es wurde weitere 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach der Rückflußdauer von 5 Stunden wurden weitere 1,7 g Quecksilberreagenz zugegeben und die erhaltene Mischung filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft; so erhielt man ein Öl, das auf Kieselsäuregel chromatographiert wurde. Die Fraktionen wurden mit Hexan/Äthylacetat eluiert und ergaben den 2-(6'-Hydroxy-9',10'-dichlormethano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester als Produkt.

Beispiel 10

4 g (6'-Hydroxy-1',4',5',6',7',8'-hexahydronaphth-2'-yl)-essigsäure und 2,5 g Kalium-tert.-butoxyd wurden in 200 ccm Diäthyläther bei -55°C. dispergiert. Dann wurden 5 g Chlordifluormethan in 50 ccm Äther zugefügt und die Mischung auf Zimmertemperatur kommen gelassen. Die Lösung wurde filtriert und eingedampft und der Rückstand bei -20°C. aus Äthylacetat umkristallisiert; so erhielt man die (6'-Hydroxy-9',10'-difluormethano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-essigsäure als Produkt.

Die Verfahren von Teil B und C von Beispiel 9 wurden wiederholt, wobei das Ausgangsmaterial des ersten Absatzes von Beispiel 10 sowie Natriumchloridfluoracetat bzw. Phenyltrifluormethylquecksilber verwendet wurden; so erhielt man die (6'-Hydroxy-9',10'-difluormethano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-essigsäure als Produkt.

# Beispiel 11

Eine Lösung aus 6 g 2-(6'-Hydroxy-9',10'-methano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-essigsäure in 120 ccm Pyridin wurde zu einer Mischung aus 6 g Chromtrioxyd in 20 ccm Pyridin zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, mit Äthylacetat verdünnt und durch Celite-Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft und ergab 2-(6'-Oxo-9',10'-methano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-essigsäure, die durch Umkristallisation aus Aceton/Hexan weiter gereinigt werden kann.

In ähnlicher Weise wurde das obige Verfahren zur Herstellung der 6'-Oxo-Verbindungen entsprechend den Produkten von Beispiel 9 und den reduzierten/Äthanolen derselben über die selektiv geschützte Äthanolhydroxylgruppe angewendet.

# Beispiel 12

Eine Mischung aus 1 g (6'-Oxo-9',10'-methano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-essigsäure, 15 ccm Essigsäureanhydrid und 0,2 g Natriumacetat wurde 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt, dann zwecks Hydrolyse von irgendwelchem überschüssigem Anhydrid in eine verdünnte Natriumbicarbonatlösung gegossen und diese Mischung mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte wurden vereinigt, gewaschen, getrocknet, eingedampft und chromatographiert und ergaben die (6'-Acetoxy-9',10'-methano-1',4',5',8',9',10'-hexahydronaphth-2'-yl)-essigsäure.

In ähnlicher Weise können durch Verwendung des entsprechenden Carbonsäureanhydrids, wie Propionat, Butyrat, Valerat usw., die anderen erfindungsgemäßen Enolester hergestellt werden.

B e i s p i e l 13

Eine Mischung aus 3 g (6'-Oxo-9',10'-methano-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydronaphth-2'-yl)-essigsäure, etwa 2 Äquivalenten Zinkpulver und 200 ccm trockenem Tetrahydrofuran wurde etwa 2 Stunden bei 50-60°C. gerührt. Es wurde weiter gerührt bis zur beendeten Bildung des Zinkenolates, was durch Dünnschichtchromatographie verfolgt wurde. Die Mischung wurde stehen und abkühlen gelassen und dann unter wasserfreien Bedingungen dekantiert. Zur so erhaltenen Lösung wurden etwa 50 ccm Dimethylsulfat zugefügt und die Mischung gerührt, dann bei Zimmertemperatur bis zur vollständigen Bildung des Enoläthers stehen gelassen, was durch Dünnschichtchromatographie verfolgt wurde, und schließlich in Wasser gegossen. Diese Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte wurden gewaschen, getrocknet, eingedampft und chromatographiert und ergaben die (6'-Methoxy-9',10'-methano-1',4',5',8',9',10'-hexahydronaphth-2'-yl)-essigsäure.

In ähnlicher Weise können die anderen erfindungsgemäßen Enolester hergestellt werden, wie die Äthoxy-, Propyloxy-, Butyloxyverbindungen usw.

B e i s p i e l 14

200 mg (6'-Acetoxy-9',10'-methano-1',4',5',8',9',10'-hexahydronaphth-2'-yl)-essigsäuremethylester wurden in 6 ccm Dioxan bei Zimmertemperatur unter Rühren dispergiert. Zur erhaltenen Mischung wurde unter Rühren und Kühlen der Reaktionsmischung auf 25°C. 1 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon zugegeben. Die erhaltene Mischung wurde zum Siedepunkt erhitzt und 4 Stunden unter Rückfluß gehalten, dann wurde die Lösung abgekühlt und in Äthylacetat

gegossen. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Filtrat zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, durch 10 g neutrale Ton-erde filtriert und eingedampft; so erhielt man den 8-Acetoxy-1,6-methano-[10]-annulen-3-essigsäuremethylester als Produkt. Dieses Produkt kann auch als (1',6'-Methano-8'-acetoxycyclohexapentaen-3'-yl)-essigsäure bezeichnet werden.

In ähnlicher Weise wurden die anderen Enolester und -äther der vorliegenden Erfindung (vgl. Beispiel 12 und 13) in die entsprechenden Annulenprodukte umgewandelt, z.B. die Methylester von:

8-Methoxy-1,6-methano-[10]-annulen-3-essigsäure,  
 8-Butyloxy-1,6-difluormethano-[10]-annulen-3-essigsäure,  
 2-(8-Methoxy-1,6-dichlormethano-[10]-annulen-3-yl)-äthanol,  
 8-Propionyloxy-1,6-dichlormethano-[10]-annulen-3-essigsäure,  
 8-Propionyloxy-1,6-methano-[10]-annulen-3-essigsäure,  
 8-Äthoxy-1,6-methano-[10]-annulen-3-essigsäure,  
 2-(8-Propyloxy-1,6-methano-[10]-annulen-3-yl)-äthanol,  
 2-(8'-Äthoxy-1',6'-methano-[10]-annulen-3-yl)-propionsäure,  
 2-(8'-Methoxy-1',6'-methano-[10]-annulen-3-yl)-propionsäure und  
 2-(8'-Acetoxy-1',6'-difluormethano-[10]-annulen-3-yl)-propionsäure.

#### Beispiel 15

Die Verfahren der Beispiel 8, 9 und 10 wurden mit den 6-Unsubstituierten, -niedrig-Alkyl- und -monocyclischen niedrig-Alkylverbindungen von Beispiel 1, 2 und 3 wiederholt, wodurch man die entsprechenden 9',10'-überbrückten-1',4',5',8',9',10'-Hexahydronaphthalinmethylester erhielt. Diese Verbindungen wurden mit Benzochinon gemäß Beispiel 14 behandelt und ergaben z.B. die Methylester von (1',6'-Methano-[10]-annulen-3-yl)-essigsäure,

(1,6-Dichlormethano- $\overline{[10]}$ -annulen-3-yl)-essigsäure, (1,6-Difluor<sup>methano</sup>- $\overline{[10]}$ -annulen-3-yl)-essigsäure und die verschiedenen 8-substituierten Verbindungen, wie (8-Methyl-1,6-methano- $\overline{[10]}$ -annulen-3-yl)-essigsäure, (8-Äthyl-1,6-difluormethano- $\overline{[10]}$ -annulen-3-yl)-essigsäure, 8-Propyloxy-1,6-difluormethano- $\overline{[10]}$ -annulen-3-yl)-essigsäure, (8-Cyclopropyl-1,6-methano- $\overline{[10]}$ -annulen-3-yl)-essigsäure usw.

#### Beispiel 16

1 g 2-(9',10'-Dichlormethano-1',4',5',8',9',10-hexahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester wurde in 50 ccm Dioxan bei Zimmertemperatur dispergiert. Zur erhaltenen Mischung wurden 5 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon bei Zimmertemperatur unter Rühren zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung zum Siedepunkt erhitzt und 6 Stunden unter Rückfluß gehalten. Danach wurde auf 25 g Kieselsäuregel chromatographiert, wobei mit Äther/Hexan eluiert wurde; so erhielt man die 2-(1',6'-Dichlormethano-2',5'-dihydro- $\overline{[10]}$ -annulen-3'-yl)-propionsäure.

67 mg 2-(1',6'-Dichlormethano-2',5'-dihydro- $\overline{[10]}$ -annulen-3'yl)-propionsäure wurden in 15 ccm Methylenchlorid bei Zimmertemperatur dispergiert. Die erhaltene Lösung wurde auf  $-80^{\circ}\text{C}$ . abgekühlt, und bei dieser Temperatur wurde langsam 1 molares Äquivalent Brom, in 1,8 ccm Methylenchlorid dispergiert, zugegeben. Nach 10 Minuten wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand aus 1:1 Äther/Methanol umkristallisiert; so erhielt man die 2-(1',6'-Dichlormethano-3',4'-dibrom- $\overline{[10]}$ -annulen-3'-yl)-propionsäure, die bei Zimmertemperatur unter Rühren in 5 ccm Dimethylformamid dispergiert wurde. Zur erhaltenen Lösung wurde 0,2 ccm Diazabicyclononen zugefügt. Nach 3-tägigem

Stehen der Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur wurde die Lösung in Wasser gegossen, mit verdünnter HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden isoliert und 3 Mal mit Wasser gewaschen. Das gewaschene Material wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab die 2-(1',6'-Dichlormethano-[10]-annulen-3'-yl)-propionsäure als Produkt.

Beispiel 17

1 g 2-(6'-Methyl-9',10'-difluormethano-1',4',5',8'-tetrahydronaphth-2'-yl)-propionsäuremethylester wurde zu 10 cm Dioxan bei Zimmertemperatur unter Rühren zugefügt. Die erhaltene Mischung wurde auf 25°C gehalten, und unter Rühren wurde 1 chemisches Äquivalent Tetrachlor-1,4-benzochinon zugefügt. Die Temperatur der Reaktionsmischung wurde dann zum Siedepunkt erhöht. Nach 6-stündigem Rückfluß wurde in Äthylacetat gegossen, die erhaltene Mischung mit Wasser gewaschen und durch neutrale Tonerde filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergab den Methylester der 2-(8'-Methyl-1',6'-difluormethyl-2',5'-dihydro-[10]-annulen-3'-yl)-propionsäure.

Beispiel 18

Das in Beispiel 17 beschriebene Produkt wurde mit Brom behandelt, und das erhaltene Dehydrobrominat wurde wie in Beispiel 16 zur Herstellung von 2-(8'-Methyl-1',6'-difluormethano-[10]-annulen-3'-yl)-propionsäure als Produkt umgesetzt.

Beispiel 19

Beispiel 17 wurde mit etwa 2 chemischen Äquivalenten Tetrachlor-1,4-benzochinon wiederholt. So erhielt man, vorzugsweise nach Hydrolyse aus dem Methylester, die 2-(8'-Methyl-1',6'-dichlormethano-[10]-annulen-3'-yl)-propionsäure als Produkt.

Beispiel 20

Gemäß den obigen Verfahren wurden die in der folgenden Spalte A genannten Ausgangsverbindungen mit den in Spalte B genannten entsprechenden Reaktions-  
teilnehmern umgesetzt, wodurch man die entsprechenden, in Spalte C auf-  
führten Produkte erhielt.

## A

2-(1',1'-Dimethyl-2'-hydroxyäthyl)-9,10-methano-1,4,5,8,9,10-hexahydro-  
naphthalin,  
2-(1'-Äthyl-1'-methyl-2'-acetoxyäthyl)-9,10-dichlormethano-1,4,5,8,9,10-  
hexahydronaphthalin,  
2-(1'-Äthyl-1'-methyl-2'-carbamoyläthyl)-9,10-methano-1,4,5,8,9,10-  
hexa-hydronaphthalin,  
1-Carbopropoxymethyl-9,10-difluormethano-1,4,5,8,9,10-hexahydronaphthalin,  
1-(2'-Hydroxyäthyl)-9,10-methano-1,4,5,8,9,10-hexahydronaphthalin,  
2-(2'-n-Butoxyäthyl)-9,10-dichlormethano-1,4,5,8,9,10-hexahydronaphthalin,  
2-Carboxymethyl-9,10-methano-1,4,5,8,9,10-hexahydronaphthalin

## B

1,2-Benzochinon,  
Tetrachlor-1,2-benzochinon,  
Tetrachlor-1,4-benzochinon,  
2,3-Difluor-1,2-benzochinon,  
2,3-Difluor-1,4-benzochinon,  
2,3-Dicyan-1,2-benzochinon,  
2,3-Dicyan-1,4-benzochinon,  
2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon

209817/1619



3-(1',1'-Dimethyl-2'-hydroxyäthyl)-1,6-methano-[10]-annulen,  
3-(1'-Äthyl-1'-methyl-2'-acetoxyäthyl)-1,6-dichlormethano-[10]-annulen,  
3-(1'-Äthyl-1'-methyl-2'-carbamoyläthyl)-1,6-methano-[10]-annulen,  
3-Carbopropoxymethyl-1,6-difluormethano-[10]-annulen,  
2-Formyl-1,6-methano-[10]-annulen,  
3-(2'-n-Butoxyäthyl)-1,6-dichlormethano-[10]-annulen und  
3-Carboxyäthyl-1,6-methano-[10]-annulen.

Die folgenden Beispiele zeigen, die die erfindungsgemäß als Produkte erhaltenen Verbindungen weiter ausgearbeitet werden können.

Beispiel 21

Eine Lösung aus 1 g 3-Carbomethoxymethyl-1,6-methano-[10]-annulen in 50 ccm Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 Minuten unter Rühren zu einer Suspension aus 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben und diese Mischung 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann wurden vorsichtig 5 ccm Äthylacetat und 2 ccm Wasser zugefügt. Anschließend wurde Natriumsulfat zugegeben, die Mischung wurde filtriert und der so erhaltene Feststoff mit heißem Äthylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden eingedampft und ergaben 1,6-Methano-3-(2'-hydroxyäthyl)-[10]-annulen, das durch Umkristallisation aus Aceton/Hexan weiter gereinigt werden kann.

Beispiel 22

Eine Mischung aus 1 g 1,6-Methano-3-(2'-hydroxyäthyl)-[10]-annulen, 1 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat, 50 ccm Essigsäure und 25 ccm Essigsäureanhydrid wurden bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen gelassen, dann in Wasser gegossen und gerührt. Diese Mischung wurde dann mit Methylonchlorid

extrahiert und diese Extrakte getrocknet und eingedampft; so erhielt man 1,6-Methano-3-(2'-acetoxyäthyl)-[10]-annulen, das aus Aceton/Äther umkristallisiert wurde.

In ähnlicher Weise wurden die nach den obigen Verfahren hergestellten hydroxyhaltigen Annulenprodukte in die entsprechenden Acetatester umgewandelt. Das obige Verfahren kann auch mit anderen Carbonsäureanhydriden zur Herstellung der entsprechenden Carboxylatsäureester der hydroxyhaltigen Annulenprodukte angewendet werden, wie z.B. Propionat, Butyrate, Valerate, Caproate, Önanthate und Caprylate.

#### Beispiel 23

2 ccm Dihydropyran wurden zu einer Lösung aus 1 g 1,6-Methano-3-(2'-hydroxyäthyl)-[10]-annulen in 15 ccm Benzol zugegeben. Etwa 1 ccm wurde zur Entfernung von Feuchtigkeit abdestilliert, und zur abgekühlten Lösung wurden 20 mg p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben. Diese Mischung wurde 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann und wässriger Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf neutraler Tonerde chromatographiert, wobei mit Äther/Hexan eluiert wurde; so erhielt man 1,6-Methano-3-(2'-tetrahydropyran-2'-yloxyäthyl)-[10]-annulen, das aus Äther/Hexan umkristallisiert wurde.

Wird im obigen Verfahren das Dihydropyran durch Dihydrofuran ersetzt, so erhält man die entsprechende Tetrahydrofuran-2'-yloxyverbindung. Weiterhin kann das obige Verfahren mit anderen Hydroxyannulenprodukten zur Herstellung der entsprechenden Äther angewendet werden.

# Beispiel

Eine Lösung aus 1 chemischen Äquivalent 1,6-Methano-3-(2'-hydroxyäthyl)-[10]-annulen in 30 ccm Benzol wurde zum Rückfluß erhitzt; zur Eliminierung von Feuchtigkeit wurden etwa 2 ccm abdestilliert. Die Mischung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt; es wurde 1 chemisches Äquivalent Natriumhydrid zugefügt, dann wurden 2 chemische Äquivalente Cyclopentylbromid in 10 ccm Benzol innerhalb von 20 Minuten eingetropft. Die Mischung wurde 20 Stunden unter Rückfluß gehalten, dann wurde der Natriumbromidniederschlag abfiltriert und die organische Phase getrocknet und eingedampft; so erhielt man 1,6-Methano-3-(2'-cyclopentylloxyäthyl)-[10]-annulen, das durch Umkristallisation aus Pentan weiter gereinigt wurde.

Nach dem obigen Verfahren wurden aus den entsprechenden anderen Annulenprodukten die entsprechenden Cyclopentylloxyverbindungen hergestellt.

# Beispiel 25

Eine Lösung aus 1 g 1,6-Difluormethano-3-carboäthoxymethyl-[10]-annulen in 50 ccm Äthylenglykol wurde 3 Stunden mit einer Lösung aus Kaliumhydroxyd in 1 ccm Wasser zum Rückfluß erhitzt, dann wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und der gebildete Feststoff abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. So erhielt man 1,6-Difluormethanocarboxymethyl-[10]-annulen, das aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert wurde.

Nach dem obigen Verfahren können aus anderen erfindungsgemäßen Annulenesterprodukten die entsprechenden Carbonsäureverbindungen hergestellt werden.

Beispiel 26

Zu einer Lösung aus 10 g 1,6-Difluormethano-3-carboxymethyl-[10]-annulen in 200 ccm Äthanol wurde die theoretische Menge an Kaliumhydroxyd, in 200 ccm 90-%igem Äthanol gelöst, zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum konzentriert und ergab das Kaliumsalz von 1,6-Difluormethano-3-carboxymethyl-[10]-annulen.

Nach dem obigen Verfahren können aus anderen erfindungsgemäßen Annulenprodukten die entsprechenden Metallsalze hergestellt werden.

Außerdem können nach analogen Verfahren andere erfindungsgemäße Metallsalze hergestellt werden.

Beispiel 27

Eine Lösung aus 10 g 3-Carboxymethyl-8-methyl-1,6-dichlormethano-[10]-annulen in 50 ccm Thionylchlorid wurde 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Lösung zur Trockne eingedampft und ergab das entsprechende Säurechlorid, das zu einer konz. ätherischen Ammoniaklösung zugefügt wurde. Die erhaltene Lösung wurde eingedampft und ergab die Amide von 1,6-Dichlormethano-3-carboxymethyl-8-methoxy-[10]-annulen.

Nach dem obigen Verfahren kann aus anderen erfindungsgemäßen Annulenprodukten die entsprechende Carbonsäureamidverbindung hergestellt werden.

Beispiel 28

2 g (1,6-Methano-8-acetoxy-[10]-annulen-3-yl)-essigsäure in 20 ccm Diäthyläther wurden zu einer ätherischen Lösung aus 1,2 molaren Äquivalenten Diazomethan zugefügt. Die erhaltene Mischung wurde bei 0°C. etwa 1 Stunde stehen gelassen und dann unter vermindertem Druck eingedampft; so erhielt man den Methyl ester von 1,6-Methano-3-carbomethoxymethyl-8-acetoxy-[10]-annulen.

Beispiel 29

Eine Lösung aus 6 g 1,6-Difluormethano-3-(2'-hydroxyäthyl)-[10]-annulen in 120 ccm Pyridin wurde zu einer Mischung aus 6 g Chromtrioxyd in 20 ccm Pyridin zugefügt, die Reaktionsmischung wurde 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, mit Äthylacetat verdünnt und durch Celite-Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wurde gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft und ergab 1,6-Difluormethano-3-formylmethyl-[10]-annulen.

Beispiel 30

Eine Mischung aus 3 g Methyl-2-(8'-methoxy-1',6'-difluormethano-[10]-annulen-3'-yl)-propionsäure, 1 molaren Äquivalent Natriummethoxyd, 1 molaren Äquivalent Hydroxylaminhydrochlorid und 50 ccm Methanol wurde etwa 15 Stunden stehen gelassen, dann wurde die Mischung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde durch Zugabe wässriger 1N-Salzsäure neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man 2-(8'-Methoxy-1',6'-difluormethano-[10]-annulen-3'-yl)-propionylhydroxamsäure.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Ausarbeitung des  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms.

Beispiel 31

0,05 Mol (1,6-Methano-[10]-annulen-3-yl)-essigsäuremethylester wurde in 25 ccm Dimethylsulfoxyd, die 0,05 Mol Natriummethoxyd enthielten, gelöst; dann wurde gasförmiger Formaldehyd bis zu einer Gewichtserhöhung von 3 g eingeleitet. Die Mischung wurde 6 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, dann wurden 50 ccm verdünnte HCl zugefügt. Die Lösung wurde mit Äther extrahiert.

und die Extrakte gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man den 2-(1',6'-Methano-[10]-annulen-3-yl)-acrylsäuremethylester.

Der obige Methylester kann nach in sich bekanntem Verfahren, z.B. mit wässrigem Natriumhydroxyd, zur entsprechenden Acrylsäureverbindung hydrolysiert werden.

#### Beispiel 32

Eine Mischung aus 7 g Methylenjodid und 3 g Zink-Kupfer-Paar in 15 ccm wasserfreiem Äther wurde unter Stickstoff 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung abgekühlt, und es wurden 2 g 2-(1',6'-Methano-[10]-annulen-3-yl)-acrylsäuremethylester zugefügt. Diese Mischung wurde 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann in 200 ccm 2-%iges wässrigen Natriumcarbonat gegossen und 2 Mal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Diese Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung von nicht umgesetztem Methylenchlorid bei 0,01 mm gehalten und dann aus Hexan umkristallisiert; so erhielt man 1,6-Methano-3-(1',1'-äthylencarbomethoxymethyl)-[10]-annulen.

#### Beispiel 33

0,1 Mol (1,6-Methano-[10]-annulen-3-yl)-essigsäuremethylester wurde in 100 ccm Glym gelöst; dann wurden 0,1 Mol Natriumhydrid und 0,1 Mol 1,4-Dibrombutan zugefügt. Die Mischung wurde 4 Stunden auf 90°C. erhitzt, dann wurden weitere 0,1 Mol Natriumhydrid zugefügt. Die Mischung wurde weitere 3 Stunden auf 90°C. erhitzt und abgekühlt. Zur erhaltene Mischung wurde 1 l Wasser zugefügt und die Lösung mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben 1,6-Methano-3-(1',1'-butylencarbomethoxymethyl)-[10]-annulen.

Durch basische Hydrolyse wurde die entsprechende Säure hergestellt. Wurde im obigen Verfahren anstelle von 1,4-Dibrombutan 1,3-Dibrompropan und 1,5-Dibrompentan verwendet, so erhielt man die entsprechenden 1',1'-Propylen- und 1',1'-Pentylenprodukte.

#### Beispiel 34

Zu einer Mischung aus 22 g des Methylesters von 1,6-Methano-3-(1'-carbo-methoxymethyl)-[10]-annulen, 1 Äquivalent Natriumhydrid und 150 ccm 1,2-Dimethoxyäthan wurde 1 Äquivalent Methyljodid zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde einige Stunden stehen gelassen und dann mit Äthanol und Wasser verdünnt. Die Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die Extrakte vereinigt, gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man 1,6-Methano-3(1'-carbo-methoxyäth-1'-yl)-[10]-annulen.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit jeweils 2 Äquivalenten Natriumhydrid und Methyljodid erhielt man das entsprechende 1,6-Methano-3-(2'-carbo-methoxypro-2'-yl)-[10]-annulen oder 2-(1',6'-Methano-[10]-annulen-3'-yl)-isobuttersäure.

Wurde im obigen Verfahren das Methyljodid durch andere niedrige Alkyljodide ersetzt, so erhielt man die entsprechenden alkylierten Produkte, wie z.B.

2-(1',6'-Methano-[10]-annulen-3'-yl)-butansäure,

2-Äthyl-2-(1',6'-methano-[10]-annulen-3'-yl)-butansäure,

2-(1',6'-Methano-[10]-annulen-3'-yl)-pentansäure usw.

Beispiel 35

Eine Lösung aus 10 g 2-Naphthylessigsäure in 100 ccm einer 1:1-Mischung aus Äthanol und Äther wurde zu 15 g Natrium in 500 ccm flüssigem Ammoniak bei  $-78^{\circ}\text{C}$ . zugefügt. Nach etwa 1 Stunde wurde das überschüssige Natrium durch Zugabe von Ammoniumchlorid zerstört, und es wurden etwa 50 ccm Wasser zugefügt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Zimmertemperatur kommen gelassen, worauf etwa 200 ccm Wasser und dann etwa 400 ccm Äther zugefügt wurden. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft; so erhielt man 1,4,5,8-Tetrahydro-2-naphthylessigsäure, die durch Umkristallisation aus wässrigem Methanol weiter gereinigt werden kann.

Durch Wiederholung des obigen Verfahrens mit 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-Äthanol als Ausgangsmaterial erhielt man 2-(6'-Methoxy-1',4',5',8'-tetrahydro-2'-naphthyl)-Äthanol.

Beispiel 36

(A) Eine Lösung aus 1 g 1,4,5,8-Tetrahydro-2-naphthylessigsäure in trockenem Tetrahydrofuran wurde etwa 48 Stunden mit einem molaren Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid zum Rückfluß erhitzt und dann mit Wasser und Äthylacetat verdünnt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergab 2-(1',4',5',8'-Tetrahydro-2'-naphthyl)-Äthanol.

(B) Eine Mischung aus 1 g der obigen Verbindung 4 ccm Pyridin und 4 ccm Essigsäureanhydrid wurde bei Zimmertemperatur 15 Stunden stehen gelassen, dann in Wasser gegossen und einige Male mit Äthylacetat extrahiert. Diese Extrakte wurden vereinigt, mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man das Acetat von 2-(1',4',5',8'-tetra-



hydro-2'-naphthyl)-äthanol.

Wurde im Verfahren von Teil A 6-Methoxy-2-naphthylessigsäure als Ausgangsmaterial verwendet, so erhielt man 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-äthanol.

Als Alternative zum Verfahren von Teil A dieses Beispiel kann die Säure vor der Reduktion z.B. durch Behandlung mit Diazomethan usw. in den Methyl-ester umgewandelt werden, der dann durch Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid bei etwa Zimmertemperatur für etwa 2 Stunden in den Alkohol umgewandelt werden kann.

#### Beispiel 37

(A) Eine Lösung aus 5 g des Acetates von 2-(1',4',5',8'-Tetrahydro-2'-naphthyl)-äthanol in 100 ccm Diglym wurde auf etwa 135°C. erhitzt. Dann wurde langsam eine Lösung aus 1,5 Äquivalenten Natriumtrichloracetat in 100 ccm Diglym innerhalb von etwa 1 Stunde zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf etwa Zimmertemperatur abkühlen gelassen und dann mit Wasser und Äthylacetat verdünnt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergab eine Mischung, die das Acetat von 2-(9',10'-Dichlormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol enthielt, das durch Chromatographie abgetrennt wurde.

Wurde im obigen Verfahren anstelle von Natriumtrichloracetat Natriumchlorodifluoracetat verwendet, so erhielt man das Acetat von 2-(9',10'-Difluormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol.

209817/1619

014-111-111

(B) Eine Lösung aus 0,75 g des Acetates von 2-(9',10'-Dichlormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol in 50 ccm Äther wurde zu einer Lösung aus 500 mg Natrium in 150 ccm flüssigem Ammoniak unter Rühren zugefügt. Nach 2 Stunden wurde Ammoniumchlorid bis zum Verschwinden der blauen Farbe zugefügt, und der Ammoniak wurde abdampfen gelassen. Nach Extraktion mit Äther erhielt man 2-(9',10'-Methylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol, das durch Chromatographie weiter gereinigt werden kann.

B e i s p i e l 38

(A) 2 ccm Dihydropyran wurden zu einer Lösung aus 1 g 2-(9',10'-Methylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol in 15 ccm Benzol zugefügt. Zur Entfernung von Feuchtigkeit wurde etwa 1 ccm abdestilliert, und zur abgekühlten Lösung wurden 10 mg p-Toluolsulfonsäure zugefügt. Diese Mischung wurde bei Zimmertemperatur 4 Tage stehen gelassen, dann mit wässriger Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf neutraler Tonerde chromatographiert, wobei mit Hexan eluiert wurde; so erhielt man den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(9',10'-Methylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol.

(B) Zu einer Lösung aus 1 g des obigen Tetrahydropyran-2"-yläthers in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff, der eine Spur Pyridin enthielt, wurden 2 molare Äquivalente Brom in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur etwa 20 Stunden stehen gelassen, gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(2',3',6',7'-Tetrabrom-9',10'-methylen-decahydro-2'-naphthyl)-äthanol.

1 g der obigen 2,3,6-Tetrabromverbindung wurde in 15 ccm trockenem Tetrahydrofuran gelöst, dann wurden etwa 4 g Kalium-tert.-butoxyd zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde etwa 3 Stunden gerührt und dann mit Wasser und Äther verdünnt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergab den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol.

# Beispiel 39

(A) Zu einer Lösung aus 1 g des Tetrahydropyran-2"-yläthers von 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol in 30 ccm Essigsäure wurden 0,5 ccm 2N-Salzsäure zugefügt. Die Mischung wurde etwa 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Diese Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol.

(B) Eine Mischung aus 1 g 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol und 50 ccm Pyridin wurde zu einer Mischung aus 1 molaren Äquivalent Chromtrioxyd in 20 ccm Pyridin zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur 15 Stunden stehen gelassen, mit Äthylacetat verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde gut mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergab 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanal (oder 1,6-Methanocyclodecapentaen-3-ylacetaldehyd).

(C) Das Verfahren von Teil B wurde unter Verwendung des oben hergestellten Aldehyds aus Ausgangsmaterial wiederholt; so erhielt man 1,6-Methanocyclodecapentaen-3-ylacetaldehyd.

Beispiel 40

Das Verfahren von Beispiel 38 (Teil B) wurde wiederholt, wobei als Ausgangsmaterial das Acetat von 2-(9',10'-Dichlormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol und das Acetat von 2-(9',10'-Difluormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol anstelle des Tetrahydropyran-2"-yläthers von 2-(9',10'-Methylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol verwendet wurde; so erhielt man 2-(1',6'-Dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol bzw. 2-(1',6'-Difluormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol.

Durch Wiederholung von Beispiel 39 (Teil B) mit 2-(1',6'-Dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol und 2-(1',6'-Difluormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol als Ausgangsmaterial erhielt man 2-(1',6'-Dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-äthanal bzw. 2-(1',6'-Difluormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-äthanal, die nach Behandlung gemäß Beispiel 38 (Teil C) die entsprechenden Säure, d.h. 1,6-Dichlormethanocyclodecapentaen-3-yl-essigsäure und 1,6-Difluormethanocyclodecapentaen-3-yl-essigsäure ergaben.

Beispiel 41

Zu einer Lösung aus 1 g 1,6-Methanocyclodecapentaen-3-yl-essigsäure in 25 cm Äthanol wurde unter Rühren eine wässrige Lösung aus 1 molaren Äquivalent Kaliumbicarbonat zugegeben. Diese Mischung wurde bis zum Aufhören der Kohlendioxydentwicklung gerührt und dann eingedampft; so erhielt man das Kaliumsalz der 1,6-Methanocyclodecapentaen-3-yl-essigsäure.

Wurde im obigen Verfahren Natriumbicarbonat verwendet, so erhielt man das entsprechende Natriumsalz.

Die Salze können auch  $\bullet$ gestellt werden, indem man eine L  $\bullet$ g der freien Säure mit einer Alkohollösung des entsprechenden Alkalimetallalkoxyd bis zur Neutralität titriert.

B e i s p i e l      42

Eine Mischung aus 1 g des Natriumsalzes der 1,6-Methanocyclodecapentaen-3-yl-essigsäure, 3 ccm Methyljodid und 20 ccm Dimethylacetamid wurde in der Dunkelheit 5 Stunden gerührt. Das überschüssige Methyljodid wurde durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen und einige Male mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben den Methylester der 1,6-Methanocyclodecapentaen-3-yl-essigsäure.

Wurden im obigen Verfahren anstelle von Methyljodid andere niedrige Alkyljodide verwendet, so erhielt man die entsprechenden niedrigen Alkylester.

Die freien Säuren können auch durch <sup>mehrstündige</sup> Behandlung mit einem niedrigen Diazoalkan, wie Diazomethan, Diazoäthan usw., in Äther in die niedrigen Alkylester umgewandelt werden.

B e i s p i e l      43

Zu einer Mischung aus 22 g des Methylesters der 1,6-Methanocyclodecapentaen-3-yl-essigsäure, 2,5 g Natriumhydrid und 150 ccm 1,2-Dimethoxyäthan wurden 25 g Methyljodid zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde einige Stunden stehen gelassen, dann mit Äthanol und Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben den Methylester der 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure.

Beispiel 44

Eine Mischung aus 25 g des Methylesters von 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure, 15 g Natriumcarbonat, 200 ccm Methanol und 25 ccm Wasser wurde 24 Stunden stehen gelassen, durch Zugabe von verdünnter HCl angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Diese Extrakte wurden vereinigt, gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure.

Beispiel 45

Eine Mischung aus 2 g 2-(6'-Methoxy-1',4',5',8'-tetrahydro-2'-naphthyl)-äthanol und 35 ccm Methanol wurde zum Rückfluß erhitzt, dann wurden 3,5 ccm Essigsäure zugefügt. Diese Mischung wurde etwa 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt und dann abkühlen gelassen, mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben 2-(6'-Oxo-1',4',5',6',7',8'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol, das nach dem Verfahren von Beispiel 37 (Teil A) in 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol und 2-(6'-Oxo-9',10'-difluormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol umgewandelt wurde.

Beispiel 46

Wurde 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol dem Verfahren von Beispiel 38 (Teil A) unterworfen, so erhielt man den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol, der gemäß Beispiel 37 (Teil B) in den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Hydroxy-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol umgewandelt wurde. Das so erhaltene 6'-Hydroxyderivat wurde gemäß Beispiel 39 (Teil B) zum Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-

1',4',5',6',7',8',9'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol liert.

### Beispiel 47

Eine Mischung aus 2,0 g des Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol, 2,3 g Cupribromid und 200 cm Methanol wurde 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure chromatographiert und ergab den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-7'-brom-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol.

Eine Mischung aus 1 g der obigen 7-Bromverbindung 1,2 g Lithiumbromid und 100 cm Dimethylformamid wurde 20 Stunden bei etwa 90°C. gerührt, dann in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Tonerde chromatographiert und ergab den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol.

Als Alternative zum obigen Verfahren kann die 7,8-Dehydroverbindung des Tetrahydropyran-2"-yläthers von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol durch Dehydrierung unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in Dioxan unter Rückfluß hergestellt werden.

209817/1619

Beispiel 48

Eine Mischung aus 1 g des Tetrahydropyran-2"-yläthers von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',9',10'-hexahydro-2'-naphthyl)-äthanol, 15 ccm Essigsäureanhydrid und 0,2 g Natriumacetat wurde 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt und dann zwecks Hydrolyse des überschüssigen Anhydrids in verdünnte Natriumbicarbonatlösung gegossen. Diese Mischung wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Extrakte gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecatetraen-3'-yl)-äthanol.

Beispiel 49

Eine Mischung aus 2 g des Tetrahydropyran-2"-yläthers von 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecatetraen-3'-yl)-äthanol und 1 molaren Äquivalent N-Bromsuccinimid in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde etwa 1,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und zum Rückstand 0,5 g Calciumcarbonat und 25 ccm Dimethylformamid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde etwa 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat eingedampft; so erhielt man den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol, der durch Chromatographie gereinigt wurde.

Der Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol wurde gemäß den Verfahren von Beispiel 39 in 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol, 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol bzw. 1,6-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yllessigsäure umgewandelt.



Beispiel

1 g des Tetrahydropyran-2"-yläthers von 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol wurde bei Zimmertemperatur 15 Stunden mit 1 g Kaliumbicarbonat in 10 ccm Wasser und 90 ccm Methanol stehen gelassen, dann unter vermindertem Druck konzentriert und getrocknet. Der Rückstand wurde in etwa 10 ccm wasserfreiem Dioxan aufgenommen und zu dieser Mischung 1 ccm Methylorthoformiat und eine Spur p-Toluolsulfonsäure zugefügt. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur/etwa 30 Minuten stehen gelassen, mit Wasser verdünnt, geschüttelt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben 2-(1',6'-Methano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol, das nach den Verfahren von Beispiel 39 (Teil B und C) in den entsprechenden Aldehyd und die Säure umgewandelt wurde.

Beispiel 51

Wurden der Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol und der Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-difluormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-2'-naphthyl)-äthanol gemäß Beispiel 47 und 48 behandelt, so erhielt man den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2'-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecatetraen-3'-yl)-äthanol und den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Difluormethano-8'-acetoxycyclodecatetraen-3'-yl)-äthanol; nach weiterer Behandlung gemäß den Verfahren von Beispiel 49 ergaben sie den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol, 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol, 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol und 1,6-Dichlormethano-8-acetoxycyclodecapentaen-3-yl-essigsäure und den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Difluormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-äthanol

/\* etwa 15 Minuten gerührt und dann bei Zimmertemperatur

209817/1619

3'-yl)-Äthanol, 2-(1',6'-Difluormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol, 2-(1',6'-Difluormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanal und 1,6-Difluormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-ylelessigsäure.

Wurde Beispiel 50 mit dem Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol und dem Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Difluormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol wiederholt, so erhielt man 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol, 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanal und 1,6-Dichlormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-ylelessigsäure und 2-(1',6'-Difluormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanol, 2-(1',6'-Difluormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-yl)-Äthanal und 1,6-Difluormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-ylelessigsäure.

Durch das Verfahren von Beispiel 42 wurde 1,6-Difluormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-ylelessigsäure und 1,6-Difluormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-ylelessigsäure in den entsprechenden Methylester umgewandelt. Der so erhaltene Methylester wurde gemäß Beispiel 43 alkyliert und dann gemäß Beispiel 44 hydrolysiert und ergab 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure bzw. 2-(1',6'-Difluormethano-8'-methoxycyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure.

#### B e i s p i e l      52

Eine Suspension aus 1 g 2-(8'-Methoxy-1',6'-methano-cyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure in 10 ccm 48-%iger wässriger Fluorwasserstoffsäure wurde etwa 90 Minuten bei 0°C. gerührt und dann mit Wasser und Äthylacetat verdünnt. Die Äthylacetatschicht wurde gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand chromatographiert.

209817/1619

So erhielt man 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-5',6',9',10'-tetrahydro-2'-naphthyl)-propionsäure.

Eine Mischung aus 1 g 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-5',6',9',10'-tetrahydro-2'-naphthyl)-propionsäure, 15 ccm Essigsäureanhydrid und 0,2 g Natriumacetat wurde etwa 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt und dann zwecks Hydrolyse von überschüssigem Anhydrid in Wasser gegossen. Dann wurde die Mischung mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Extrakte gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man 2-(8'-Acetoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure.

Durch Wiederholung des Verfahrens dieses Beispiels mit 2-(8'-Methoxy-1',6'-difluormethano-cyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure und 2-(8'-Methoxy-1',6'-dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure als Ausgangsmaterial erhielt man die 2-(8'-Acetoxy-1',6'-difluormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure bzw. 2-(8'-Acetoxy-1',6'-dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure.

#### B e i s p i e l 53

2-(6'-Methoxy-1',4',5',8'-tetrahydro-1'-naphthyl)-propanol, hergestellt aus 2-(6'-Methoxy-1'-naphthyl)-propanol gemäß Beispiel 35, wurde in 2-(6'-Oxo-1',4',5',6',7',8'-hexahydro-1'-naphthyl)-propanol umgewandelt und dieses gemäß den Verfahren von Beispiel 45 in 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol und 2-(6'-Oxo-9',10'-difluormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol umgesetzt.

Wurde 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol dem Verfahren von Beispiel 38 (Teil A) unterworfen, so erhielt man den entsprechenden Tetrahydropyran-2"-yläther, der gemäß Verfahren von Beispiel 37 (Teil B) zum Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Hydroxy-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol reduziert wurde. Letzterer lieferte durch Behandlung gemäß Beispiel 39 (Teil B) den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol.

Der Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol wurde gemäß Beispiel 47 dehydriert und lieferte den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-methylen-1',4',5',6',9',10'-hexahydro-1'-naphthyl)-propanol, der gemäß den Verfahren der Beispiele 48 und 49 behandelt wurde und den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodeca-3',6',8',10'-tetraen-2'-yl)-propanol, den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-methanol-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanol,/\* 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanol und 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanol und 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propionsäure lieferte.

2-(6'-Methoxy-1'-naphthyl)-propanol kann durch Alkylierung von 6-Methoxy-1-naphthylessigsäure zur Bildung von 2-(6'-Methoxy-1'-naphthyl)-propionsäure gemäß Verfahren von Beispiel 43 und anschließende Reduktion mit Lithium-aluminiumhydrid usw. entsprechend dem Verfahren von Beispiel 36 hergestellt werden.

/\* den Tetrahydropyran-2"-yläther von

Wurde der Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Methano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanol gemäß Beispiel 50 behandelt, so erhielt man 2-(1',6'-Methano-8'-methoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanol, das zum entsprechenden Aldehyd und der Säure gemäß den Verfahren von Beispiel 39 (Teil B und C), nämlich 2-(1',6'-Methano-8'-methoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanal und 2-(1',6'-Methano-8'-methoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propionsäure, oxydiert wurde.

#### Beispiel 54

(A) Der Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol wurde gemäß Beispiel 47 zum Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',9',10'-hexahydro-1'-naphthyl)-propanol dehydriert, der gemäß Behandlung nach den Verfahren von Beispiel 48 und 49 den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodeca-3',6',8',10'-tetraen-2'-yl)-propanol, den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanol, 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanol, 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propanal und 2-(1',6'-Dichlormethano-8'-acetoxycyclodecapentaen-2'-yl)-propionsäure lieferte. Gemäß Beispiel 50 können die so erhaltenen 8-Acetoxyverbindungen in die entsprechenden 8'-Methoxyverbindungen umgewandelt werden.

(B) Gemäß Beispiel 37 (Teil A) wurde 2-(6'-Oxo-1',4',5',6',7',8'-hexahydro-1'-naphthyl)-propanol in 2-(6'-Oxo-9',10'-difluormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol umgewandelt, das unter Verwendung von Dihydropyran zum entsprechenden Tetrahydropyran-2"-yläther veräthert wurde. Der Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(6'-Oxo-9',10'-Difluormethylen-

1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol wurde weiter gemäß Verfahren von Teil A dieses Beispiels (anstelle des Tetrahydropyran-2"-yläthers von 2-(6'-Oxo-9',10'-dichlormethylen-1',4',5',6',7',8',9',10'-octahydro-1'-naphthyl)-propanol) behandelt und ergab die entsprechenden 9',10'-Difluormethylenverbindungen und 1',6'-Difluormethanoverbindungen.

#### Beispiel 55

Beispiel 35 wurde unter Verwendung von 1-Naphthylelessigsäure als Ausgangsmaterial wiederholt; so erhielt man 1,4,5,8-Tetrahydro-1'-naphthylelessigsäure, die gemäß Beispiel 36 in das Acetat von 2-(1',4',5',8'-Tetrahydro-1'-naphthyl)-äthanol umgewandelt wurde. Diese Verbindung wurde gemäß Beispiel 37 behandelt und ergab das Acetat von 2-(9',10'-Dichlormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-1'-naphthyl)-äthanol, das Acetat von 2-(9',10'-Difluormethylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-1'-naphthyl)-äthanol und 2-(9',10'-Methylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-1'-naphthyl)-äthanol. Dann wurde Beispiel 38 mit 2-(9',10'-Methylen-1',4',5',8',9',10'-hexahydro-1'-naphthyl)-äthanol wiederholt und man erhielt als Endprodukt den Tetrahydropyran-2"-yläther von 2-(1',6'-Methano-cycodecapentaen-2'-yl)-äthanol, der nach Behandlung gemäß Beispiel 39 den freien Alkohol, den Aldehyd und die Säure, d.h. 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-2'-yl)-äthanol, 2-(1',6'-Methanocyclodecapentaen-2'-yl)-äthanal und 1,6-Methanocyclodecapentaen-2'-ylelessigsäure, lieferte.

Durch Wiederholung dieses Beispiels mit 2-(1'-Naphthyl)-propionsäure als Ausgangsmaterial erhielt man als Endprodukte 2-(1',6'-Methano-cycodecapentaen-2'-yl)-propanol, 2-(1',6'-Methano-cyclodecapentaen-2'-yl)-propanal und 2-(1',6'-Methano-cyclodecapentaen-2'-yl)-propionsäure. Diese Propanol-, Propanal- und Propionsäureverbindungen können auch durch Alkylierung des entsprechenden

Alkylesters der 1,6-Methanocyclodecapentaen-2-yllessigsäure nach Beispiel 43 und anschließende Hydrolyse zur Erzielung der freien Säure sowie Reduktion der freien Säure oder des Alkylesters (vgl. Beispiel 36) zur Erzielung des Alkohols hergestellt werden; letzterer kann dann, z.B. mit Chromtrioxyd in Pyridin, zum Aldehyd oxydiert werden.

Beispiel 56

Eine Lösung aus 1 g 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure, 2 ccm Thionylchlorid in 20 ccm Benzol wurde etwa 2 Stunden unter Rückfluß gehalten, abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Dioxan gelöst und die Lösung mit einem Strom von wasserfreiem Ammoniak gesättigt. Dann wurde nach etwa 20 Stunden Wasser zugefügt und die Mischung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferte das 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäureamid.

Beispiel 57

Eine Mischung aus 1 g 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol, 3 ccm Pyridin und 3 ccm Essigsäureanhydrid wurde bei Zimmertemperatur etwa 15 Stunden stehen gelassen, dann in Wasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft; so erhielt man das Acetat von 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol.

In ähnlicher Weise erhielt man durch Verwendung einer äquivalenten Menge anderer niedriger Carbonsäureanhydride, wie Propionsäureanhydrid, n-Buttersäureanhydrid, n-Caprinsäureanhydrid, Trimethylessigsäureanhydrid, Trichloressigsäureanhydrid usw., anstelle von Essigsäureanhydrid die entsprechenden Ester.

Beispiel 58

2051012

Eine Mischung aus 1 g des Methylesters der 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure und 20 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde in einem Trockeneis/Aceton-Bad auf  $-75^{\circ}\text{C}$ . abgekühlt und mit einer vorher gekühlten Lösung von 0,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran behandelt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Zimmertemperatur kommen gelassen und etwa 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, in Eiswasser gegossen und einige Male mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferten 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol.

Beispiel 59

Eine Mischung aus 3 g des Methylesters von 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)propionsäure, 1 g Natriummethoxyd, 1,5 g Hydroxylaminhydrochlorid und 50 ccm Methanol wurde etwa 16 Stunden stehen gelassen, dann filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde durch Zugabe von wässriger 1N-Salzsäure neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionhydroxamsäure.

Beispiel 60

Eine Mischung aus 1 g 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol, 1 g Schwefeltrioxyd/Trimethylamin-Komplex und 40 ccm Pyridin wurde bei  $40^{\circ}\text{C}$ . 2 1/2 Tage gerührt, dann in etwa 200 ccm gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit Äthylacetat sowie mit n-Butanol extrahiert. Die vereinigten n-Butanolextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und etwa 10 Minuten mit einem Carbonsäure-Ionenaustauscherharz ("Amberlite MB3-MB3", Säurezyklus) gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft; so erhielt man das 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol-2-sulfat-mononatriumsalz.

209817/1619



B e i s p i e l

Eine Mischung aus 2 g 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol und 2 molaren Äquivalenten 8-Cyanäthylphosphat in Pyridin wurde mit einer Pyridinlösung aus 8 molaren Äquivalenten N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid vereinigt und die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Dann wurde sie mit einer geringen Wassermenge verdünnt und bei etwa 5°C. 2 Tage stehen gelassen. Die Mischung wurde anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand in etwa 35 ccm wässrigem Methanol (1:1) aufgenommen. Diese Mischung wurde mit etwa 12 ccm 5-%iger wässriger Natriumhydroxydlösung behandelt und nach etwa 1 Stunde bei Zimmertemperatur unter vermindertem Druck konzentriert, mit 30 ccm wässrigem Methanol verdünnt, konzentriert und mit 75 ccm Wasser gemischt. Diese Mischung wurde filtriert und das Filtrat absatzweise und dann kolonnenweise mit einem Überschub eines Sulfonsäure-Ionenaustauscherharzes (H<sup>+</sup> Form) behandelt. So erhielt man 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol-2-phosphat.

B e i s p i e l

62

Beispiel 41 und 42 wurden unter Verwendung von 1,6-Dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yllessigsäure und 1,6-Difluormethanocyclodecapentaen-3'-yllessigsäure wiederholt; der entsprechende Methylester wurde gemäß Beispiel 9 alkyliert und ergab den Methylester der 2-(1',6'-Dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure und den Methylester der 2-(1',6'-Difluormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure. Der so erhaltene Methylester kann nach dem Verfahren von Beispiel 44 zur freien Säure hydrolysiert werden. Die Methylester können auch gemäß den Verfahren von Beispiel 36 oder 58 zu den entsprechenden Alkoholen, d.h. 2-(1',6'-Dichlormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol und 2-(1',6'-Difluormethanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol reduziert werden;

und letztere können gemäß Beispiel 5 zum entsprechenden Aldehyd oxydiert werden.

#### Beispiel 63

Gemäß Beispiel 42 wurde 1,6-Methano-8-methoxycyclodecapentaen-3-yllessigsäure in den entsprechenden Methylester umgewandelt und dieser gemäß Beispiel 43 zum Methylester der 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure alkyliert. Dieser liefert gemäß Beispiel 44 die 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäure.

#### Beispiel 64

Zu einer Lösung aus 1 g 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol und 25 ccm Benzol wurden 2 ccm 4'-Methoxy-5',6'-dihydro-2H-pyran zugegeben. Zur Entfernung von Feuchtigkeit wurden etwa 5 ccm der Mischung abdestilliert, dann wurde die restliche Mischung auf Zimmertemperatur abgekühlt. Zur abgekühlten Mischung wurde 0,1 g p-Toluolsulfonsäure zugefügt und die erhaltene Mischung 72 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten, dann mit wässriger 5-%iger Natriumcarbonatlösung und mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; so erhielt man den 4"-Methoxy-tetrahydropyran-4"-yläther von 2-(8'-Methoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol, das durch Chromatographie gereinigt werden kann.

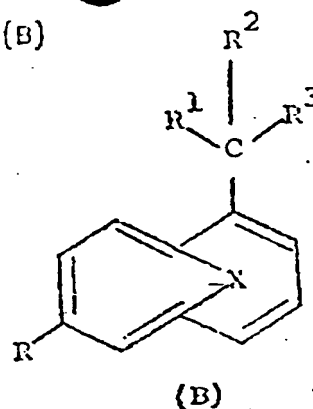
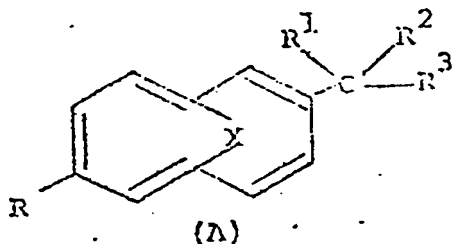
#### Beispiel 65

Eine Mischung aus 1 g 8-Acetoxy-1,6-methanocyclodecapentaen-3-yllessigsäure und 4 ccm Oxalylchlorid in Benzol wurde unter wasserfreien Bedingungen 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde unter Vakuum eingedampft, in Benzol aufgenommen und wiederum eingedampft; so erhielt man 8-Acetoxy-1,6-methanocyclodecapentaen-3-yllessigsäurechlorid, das nach Behandlung mit wasserfreiem Ammoniak 2-(8'-Acetoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäureamid lieferte.

Zu einer abgekühlten Lösung aus 1 g 2-(8'-Acetoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propionsäurechlorid und 75 ccm Tetrahydrofuran wurde 1 molares Äquivalent Lithiumtri-tert.-butoxyaluminiumhydrid zugefügt und die Mischung etwa 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, mit Wasser verdünnt, unter Vakuum konzentriert und wiederum mit Wasser verdünnt. Diese Mischung wurde mit Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte getrocknet und eingedampft; so erhielt man 2-(8'-Acetoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol. Der so erhaltene Aldehyd wurde mit 1 molaren Äquivalent Lithiumtri-tert.-butoxyaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran zum 2-(8'-Acetoxy-1',6'-methanocyclodecapentaen-3'-yl)-propanol reduziert.

Patentanprüche

1.- Verbindungen der folgenden Formeln (A) und (B)



in welchen

R für Wasserstoff, niedrig Alkyl, eine niedrige monocyclische Alkylgruppe, niedrig Alkoxy oder eine niedrige carboxylische Acyloxygruppe steht;

$R^1$  Wasserstoff oder niedrig Alkyl bedeutet;

$R^2$  für Wasserstoff, niedrig Alkyl, zusammen mit  $R^1$  für Methyl oder zusammen mit  $R^1$  und dem Kohlenstoffatom, an das  $R^1$  und  $R^2$  gebunden sind, für eine niedrige monocyclische Alkylgruppe steht;

$R^3$  für  $-CHO$ ,  $-CH_2-R^4$ ,  $-COOR^5$ ,  $-CON(R^6)_n$  oder  $-CONHOH$  steht, wobei  $R^4$  für Hydroxy oder einen hydrolysierbaren Ester oder Äther desselben steht,  $R^5$  Wasserstoff, niedrig Alkyl oder ein Alkalimetall bedeutet und jedes  $R^6$  für Wasserstoff oder niedrig Alkyl steht; und

X Methylen, Dichlormethylen oder Difluormethylen bedeutet.

2.- Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für Wasserstoff steht und  $R^3 -COOR^5$  bedeutet.

3.- Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für Wasserstoff steht,  $R^1$  Methyl bedeutet und  $R^3$  für  $-COOH^5$  steht.

- 4.- Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für Methoxy steht und  $R^3 -COOR^5$  bedeutet.
- 5.- Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für Methoxy steht,  $R^1$  Methyl bedeutet und  $R^3$  für  $-COOR^5$  steht.
- 6.- Verbindungen der Formel A von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für Wasserstoff steht, X Methylen bedeutet,  $R^1$  Methyl bedeutet und  $R^3$  für  $-COOR^5$  steht, wobei  $R^5$  Wasserstoff bedeutet.
- 7.- Verbindungen der Formel A von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R Wasserstoff bedeutet, X für Difluormethylen steht,  $R^1$  Methyl bedeutet und  $R^3$  für  $-COOR^5$  steht, wobei  $R^5$  Wasserstoff bedeutet.
- 8.- Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  für  $-CH_2-R^4$  steht, wobei  $R^4$  Hydroxy bedeutet.
- 9.- Verbindungen der Formel A von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  für  $-CH_2-R^4$  steht, wobei  $R^4$  Hydroxy bedeutet.
- 10.- Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R für Wasserstoff steht und  $R^1$  Methyl bedeutet.
- 11.- Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R für Methoxy steht und  $R^1$  Methyl bedeutet.
- 12.- Verbindungen der Formel A von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R für Methoxy steht, X Methylen bedeutet,  $R^1$  für Methyl steht und  $R^3 -COOR^5$  bedeutet, wobei  $R^5$  Wasserstoff ist.
- 13.- Verbindungen der Formel A von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R Methoxy bedeutet, x für Difluormethylen steht,  $R^1$  Methyl bedeutet und  $R^3$  für  $-COOR^5$  steht, wobei  $R^5$  Wasserstoff ist.

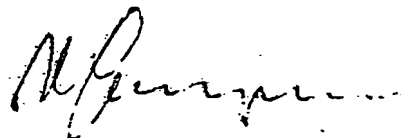
209817/1619

209817/1619

14.- Verbindungen der Formel A von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R Methoxy bedeutet, X für Dichlormethylen steht, R<sup>1</sup> Methyl bedeutet und R<sup>3</sup> für -CDR<sup>5</sup> steht, wobei R<sup>5</sup> Wasserstoff ist.

15.- Heilmittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 bis 14.

Der Patentanwalt:



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**